

Thomas Klein

**Ultraschnelle  
optische Kohärenztomographie  
am Augenhintergrund**



München 2013



# **Ultraschnelle optische Kohärenztomographie am Augenhintergrund**

Dissertation  
an der Fakultät für Physik  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

vorgelegt von  
Thomas Klein  
aus München

München, den 24.10.2013

Erstgutachter: Prof. Dr. Robert Huber

Zweitgutachter: Prof. Dr. Katia Parodi

Datum der mündlichen Prüfung: 7.2.2014



# Zusammenfassung

Optische Kohärenztomographie (engl. Optical Coherence Tomography, OCT) ist ein nichtinvasives dreidimensionales Bildgebungsverfahren, mit dem hochauflösende Schnittbilder von biologischem Gewebe gewonnen werden können. Ihre Hauptanwendung hat die OCT in der Ophthalmologie gefunden. Die tiefenaufgelöste Untersuchung der Netzhaut verbessert hier die Diagnose und Verlaufskontrolle bei Volkskrankheiten wie altersbedingter Makuladegeneration, diabetischer Retinopathie und Glaukom. Daher hat die OCT bereits heute eine sehr weite Verbreitung in der Augenheilkunde gefunden, obwohl sie mit ihrer Erfindung im Jahr 1991 ein noch relativ junges Verfahren ist.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Weiterentwicklung der OCT am Augenhintergrund, welcher neben der Netzhaut auch weitere Schichten wie die Aderhaut und die Lederhaut enthält. Eine der wichtigsten Kenngrößen von OCT Systemen ist dabei die Geschwindigkeit der Datenaufnahme, welche als Linienrate in axialen Schnitten pro Sekunde (A-Scans/s) angegeben wird. Die Aufnahmezeit in ophthalmischer OCT ist durch einige Faktoren, wie unfreiwilligen Augenbewegungen, meistens auf wenige Sekunden beschränkt. Eine höhere Geschwindigkeit erlaubt daher die Aufnahme von größeren Datensätzen, was die diagnostische Aussagekraft der OCT erhöhen und deren Einsatzspektrum verbreitern kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Geschwindigkeit der OCT am Augenhintergrund um mehr als eine Größenordnung erhöht. Dies erlaubt am Auge erstmals Linienraten im Megahertz (MHz) und sogar Multi-MHz-Bereich, wodurch der Begriff „MHz-OCT“ geprägt wurde. Diese Steigerung der Geschwindigkeit basiert auf einer von mir durchgeführten Weiterentwicklung der Fourierdomänen modengekoppelten (FDML) Laser mit einer Zentralwellenlänge um 1060nm. Neben der Geschwindigkeit konnten auch die Kohärenzeigenschaften, die optische Bandbreite sowie die Ausgangsleistung dieser Lichtquelle deutlich verbessert werden. Dadurch konnten in der OCT ein größerer nutzbarer Bildbereich, eine höhere axiale Auflösung und neuartige gemultiplexte Abbildungsgeometrien realisiert werden.

Die Vorteile der hohen Geschwindigkeit konnten mit einem speziell von mir entwickelten optischen Aufbau zur Bildgebung am hinteren Auge demonstriert werden. Erstmals wurde mit diesem Aufbau Ultraweitfeld-OCT durchgeführt, also ein sehr großer Bereich des hinteren Augenabschnitts in einer einzigen Aufnahme abgebildet. Durch dichte und isotrope Abtastung können anschließend beliebige Schnittbilder durch den 3D Datensatz gelegt werden. Eine weitere Anwendung der hohen Geschwindigkeit liegt in der nichtinvasiven Angiographie, welche durch Modifikationen von Scanprotokoll und Datenauswertung eine Visualisierung des Blutflusses ermöglicht, und damit OCT um funktionale Informationen erweitert. Schließlich wurde mit dem sogenannten „Joint-Aperture-OCT“ eine neuartige Technik eingeführt, mit der die Rückstreuung der Probe simultan unter mehreren Richtungen detektiert wird. Durch Mittelung

der verschiedenen Kanäle wird das Speckle-Rauschen verringert, und spekuläre Reflexe werden unterdrückt. Darüber hinaus kann mit Joint-Aperture-OCT auch die Aufsammeleffizienz des Systems erhöht werden. Schließlich können in Zukunft verschiedene Gewebetypen möglicherweise aufgrund ihrer Streucharakteristiken differenziert werden.

Die in dieser Arbeit vorgestellten MHz-OCT Aufbauten sind derzeit weltweit die schnellsten Systeme zur hochqualitativen OCT am hinteren Augenabschnitt. Sie bieten darüber hinaus das größte Blickfeld, das jemals in einer OCT Einzelaufnahme demonstriert wurde. Die vielen gezeigten Vorteile von MHz-OCT werden derzeit auch an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München erprobt. Hierfür habe ich ein zweites MHz-OCT System eigens für die klinische Prüfung gebaut, und bereits erfolgreich zur Untersuchung von Patienten eingesetzt.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>i</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Überblick über das Forschungsgebiet.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Optische Kohärenztomographie (OCT) .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Dreidimensionale Bildgebung mit OCT .....	3
2.1.2 Funktionsweise und Implementierungen .....	6
2.1.3 Axiale Auflösung .....	10
2.1.4 Datenverarbeitung in SS-OCT und weitere Kenngrößen .....	11
2.1.5 Sensitivität - Schrotrauschgrenze .....	13
2.1.6 Tiefenabhängigkeit der Signalstärke – Roll-Off.....	16
2.1.7 Speckle in OCT .....	17
<b>2.2 Optische Bildgebung am hinteren Augenabschnitt.....</b>	<b>21</b>
2.2.1 Optische Eigenschaften des Auges .....	21
2.2.2 Spektrale Eigenschaften .....	24
2.2.3 Aufbau und Eigenschaften des hinteren Augenabschnitts .....	24
2.2.4 Klassische bildgebende Verfahren .....	25
2.2.5 Neuere bildgebende Verfahren.....	27
2.2.6 Weitfeld-OCT am Auge .....	29
<b>2.3 Schnell Wellenlängen-abstimmbare Lichtquellen.....</b>	<b>30</b>
<b>3 Steigerung von Geschwindigkeit und Blickfeld .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 1050nm ASE-Sweeper .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Dispersion und Verstärkung im 1060nm FDML Laser .....</b>	<b>47</b>
<b>3.3 Weitfeld Bildgebung mit MHz-OCT .....</b>	<b>61</b>
<b>3.4 Multi-MHz OCT an der Retina.....</b>	<b>81</b>
<b>4 Verbesserung der Bildinformation .....</b>	<b>101</b>
<b>4.1 Mikroangiographie.....</b>	<b>103</b>
<b>4.2 Joint-Aperture OCT.....</b>	<b>109</b>
<b>5 Résumé und Ausblick.....</b>	<b>127</b>

<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>131</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>137</b>
<b>Zeitschriftenbeiträge (Peer Review) .....</b>	<b>137</b>
<b>Mehrseitige Konferenzbeiträge in Buchform (Peer Review) .....</b>	<b>138</b>
<b>Weitere Konferenzbeiträge (Vorträge und Poster) .....</b>	<b>139</b>
<b>Patentanmeldungen .....</b>	<b>141</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>143</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>145</b>



# 1 Einleitung

Es gibt wenige medizinische Disziplinen, in denen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Optik einen derart hohen Stellenwert haben wie in der Augenheilkunde (Ophthalmologie). Dies liegt darin begründet, dass das Auge als einziges Organ selbst ein optisches Instrument ist. Das Verständnis der Anatomie und Funktion des Auges kann daher nur unter Berücksichtigung der optischen Eigenschaften seiner Bestandteile erfolgen. Darüber hinaus bietet das Auge aufgrund gerade dieser für seine Funktion nötigen optischen Merkmale, wie der Transparenz der okularen Medien, einen einzigartigen optischen Zugang zum Inneren des menschlichen Körpers. Dieser einfache Zugang erlaubt die Untersuchung des Auges mit einer Vielzahl von optischen Instrumenten. Diese Dualität aus optischen Eigenschaften und optischer Untersuchung des Auges hat historisch schon sehr früh zu einem engen Zusammenspiel von Medizin und Technik geführt. Die Entwicklung der modernen Ophthalmologie begann dabei mit der Erfindung des Augenspiegels durch Hermann von Helmholtz im Jahr 1851, der erstmals eine Untersuchung der Netzhaut am lebenden Auge ermöglichte [1]. Die seitdem steigende Verfügbarkeit von präzisen optischen Untersuchungsmethoden führte dazu, dass die Augenheilkunde wie kaum eine andere Disziplin neben der qualitativen Untersuchung des Auges stark quantitativ ausgerichtet ist. In keinem anderen medizinischen Bereich spielen optische Diagnoseverfahren daher eine derart prominente Rolle wie in der Ophthalmologie.

Sowohl die vollständige Charakterisierung als auch die Untersuchung des Auges bedarf des vollen Repertoires der modernen Optik. Schon bei der Charakterisierung muss von der klassischen geometrischen Optik an den brechenden Elementen im vorderen Augenabschnitt, über die beugungsbegrenzte Auflösung auf der Netzhaut, bis hin zu wellenleitenden Eigenschaften der Photorezeptoren und deren Quanteneffizienz, sowohl der Wellen- als auch der Teilchencharakter des Lichts berücksichtigt werden. Dies setzt sich bei den Untersuchungsmethoden fort. Während der Helmholtz'sche Augenspiegel noch rein nach den Prinzipien der geometrischen Optik konstruiert wurde, basieren moderne Untersuchungsverfahren wie die optische Kohärenztomographie auf neuen Entwicklungen wie instantan kohärenten, ultraschnell Wellenlängenabstimmbaren Lasern. Durch diese modernen Methoden hat der Augenarzt die Möglichkeit, nichtinvasive dreidimensionale Tomographien des Auges zu erstellen, deren Auflösung im Mikrometerbereich liegt. Gegenüber den in anderen Bereichen verwendeten dreidimensionalen Bildgebungsverfahren wie der Computertomographie haben die optischen Verfahren neben einer üblicherweise höheren Auflösung auch den großen Vorteil, dass der Patient keiner schädlichen Strahlung ausgesetzt ist. Darüber hinaus benötigen die optischen Untersuchungen in der Regel auch eine kürzere Untersuchungszeit und werden mit relativ günstigen Geräten durchgeführt, was beispielsweise im Vergleich mit der magnetischen Resonanztomographie eine erhebliche Zeit- und Kostenersparnis mit sich bringt. Dadurch können neue Verfahren in kurzer Zeit

eine weite Verbreitung finden, so dass nicht nur große Kliniken, sondern auch viele niedergelassene Ärzten technologisch auf dem neuesten Stand sind. Ein prominentes Beispiel für die schnelle Etablierung von neuen optischen Diagnoseverfahren in der Ophthalmologie ist die optische Kohärenztomographie (engl. Optical Coherence Tomography, kurz OCT). Die OCT wurde im Jahr 1991 in der Arbeitsgruppe von Professor Fujimoto am Massachusetts Institute of Technology erfunden, und erzeugt zweidimensionale Schnittbildern in Reflektion, ähnlich wie die Ultraschallbildgebung [2]. Durch Aufnahme von einer Reihe dieser zweidimensionalen Bilder an verschiedenen Positionen können somit dreidimensionale optische Tomographien von Gewebe und anderen Proben erstellt werden. Die erste klinische in-vivo Anwendung von OCT an der Netzhaut erfolgte schon im Jahr 1995 durch Hee et. al. [3].

Hauptanwendung der OCT ist die Untersuchung des hinteren Augenabschnitts, der die Netzhaut (Retina), den optischen Nervenkopf, sowie die Aderhaut (Chorioidea) und die Lederhaut (Sklera) beinhaltet. Die OCT hat hier zu einer Revolution in der frühen Diagnose von einigen der weitverbreitetsten Erkrankungen des Auges geführt. So ist die OCT insbesondere in der frühzeitigen Erkennung von Volkskrankheiten wie grünem Star (Glaukom) [4], altersbedingter Makuladegeneration (AMD) [5] und diabetischer Retinopathie [6] unabdingbar geworden [7]. In Konsequenz wurden im Jahr 2012 Schätzungen zufolge OCT-Geräte im Wert von mehreren hundert Millionen Euro verkauft, und weltweit wird ungefähr jede Sekunde eine OCT-Aufnahme durchgeführt [8]. Die OCT hat sich damit als eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden des hinteren Augenabschnittes etabliert.

Verbesserungen und Erweiterungen der OCT können die Nützlichkeit der OCT noch weiter steigern. Im Rahmen dieser Arbeit wurden dabei zwei Themenfelder untersucht: Steigerung der Geschwindigkeit und Verbesserung der Bildinformation. Bei der in-vivo Bildgebung am Patienten ist eine hohe Aufnahmegeschwindigkeit wichtig, damit Bewegungsartefakte unterdrückt werden. Mit höherer Geschwindigkeit können mehr diagnostisch nützliche Daten in kürzerer Zeit aufgenommen werden, beispielsweise um den abgetasteten Bereich zu vergrößern. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dabei das derzeit weltweit schnellste OCT System entwickelt. Die ultrahohe Geschwindigkeit eröffnet dabei neue Anwendungsgebiete wie besonders große Datensätze, die über einen ultraweiten Bereich des Augenhintergrundes aufgenommen werden. Die Bildinformation konnte dabei in einem neuartigen Verfahren verbessert werden, in dem das zurückgestreute Licht zusätzlich zum beleuchtenden Kanal mit weiteren passiven Detektionskanälen abgetastet wird. Darüber hinaus profitieren auch funktionale Erweiterungen der, wie die OCT-basierte Mikroangiographie zur labelfreien Darstellung des Blutflusses, von der hohen Geschwindigkeit. Erstmals war es uns und Kooperationspartnern der Medizinischen Universität Wien damit möglich, den Blutfluss in der Netzhaut über einen großen Bereich mit nur einer einzigen Aufnahme zu visualisieren. Um die nötige Geschwindigkeit zu erreichen, wurde ein neuer Lasertypus, der Fourierdomänen modengekoppelte Laser (engl. Fourier-Domain Mode-Locked Laser, FDML Laser) systematisch weiterentwickelt. Hierbei wurden insbesondere die Kohärenzeigenschaften, die optische Ausgangsleistung sowie die Wellenlängen-Abstimmrate deutlich gesteigert. Zur Anwendung am Auge wurde darüber hinaus das OCT System sowie das Patienteninterface auf die Weitfeld-Bildgebung am Augenhintergrund optimiert.



## 2 Überblick über das Forschungsgebiet

### 2.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

#### 2.1.1 Dreidimensionale Bildgebung mit OCT

Die optische Kohärenztomographie wurde mit dem Ziel entwickelt, eine nicht-invasive optische Messung der dreidimensionalen Struktur von streuendem Gewebe zu ermöglichen<sup>1</sup>. Im Gegensatz zu anderen Verfahren soll dabei nicht nur die Oberfläche, sondern vor allem das Innere der Probe dreidimensional abgebildet werden. Im Prinzip kann die OCT dabei als optisches Analogon der Ultraschallbildgebung verstanden werden. Im Vergleich zur Ultraschalltechnik bietet die OCT aber eine deutlich höhere Auflösung im Mikrometerbereich, und zwar sowohl in transversaler als auch in axialer Richtung (siehe Abbildung 1 für eine Erläuterung der verschiedenen Richtungsbezeichnungen in OCT) [7]. In der OCT wird dabei üblicherweise die zu untersuchende Probe mit einem Laserstrahl abgerastert. An jeder Position wird jeweils ein Tiefenprofil, also ein axialer Schnitt durch die Probe, aufgenommen. Axial bedeutet dabei in Richtung des einfallenden Strahls. Dieser axiale Schnitt durch die Probe wird A-Scan genannt, ein Begriff der aus dem Ultraschallbereich stammt, und je nach Interpretation „Amplitude-Scan“ oder „Axial-Scan“ bedeutet. Ein A-Scan enthält dabei die tiefenabhängige Amplitude der Reflektivität der Probe an einer Position. Durch Kombination von mehreren A-Scans können zwei- und dreidimensionale Aufnahmen erzeugt werden. Ein aus mehreren A-Scans bestehender zweidimensionaler Schnitt durch die Probe wird dabei als B-Scan bezeichnet (für „Brightness“). Der Begriff „Brightness“ rührt daher, dass mit B-Scan üblicherweise die Visualisierung der Daten in einem hellkeitscodierten Graustufenbild gemeint ist, wobei natürlich auch andere Farbskalen als die Graustufenskala zum Einsatz kommen können. Schließlich wird mit dem „C-Scan“ als Schnittbild senkrecht zur A-Scan Richtung noch ein weiterer Begriff aus der Ultraschalltechnik in die OCT übernommen. Der C-Scan ist eine frontale Aufsicht auf die Probe, und wird auch als „En-Face“ Ansicht bezeichnet. Gegenüber anderen optischen Verfahren ist die Stärke der OCT die schnelle dreidimensionale Abbildung der inneren Struktur von selbst stark streuenden Proben. Zwar verfügt bereits die klassische optische Mikroskopie prinzipiell schon über eine hohe axiale Auflösung, da bei hoher numerischer Apertur (NA) nur ein kleiner Tiefenbereich scharf abgebildet wird.

---

<sup>1</sup> Die Darstellung der historischen Entwicklung von OCT in diesem und im nächsten Abschnitt orientiert sich an der Friedenwald Award Lecture 2013, gehalten am 21.5.2013 von David Huang auf dem ARVO Annual Meeting in Seattle, Washington. Die Folien zur Präsentation sind verfügbar unter [http://www.coollab.net/fileadmin/coollab\\_upload/coollab/docs/Huang-Structural-and-functional-OCT-Friedenwald-05-21-13.pdf](http://www.coollab.net/fileadmin/coollab_upload/coollab/docs/Huang-Structural-and-functional-OCT-Friedenwald-05-21-13.pdf) (abgerufen am 20.7.2013).

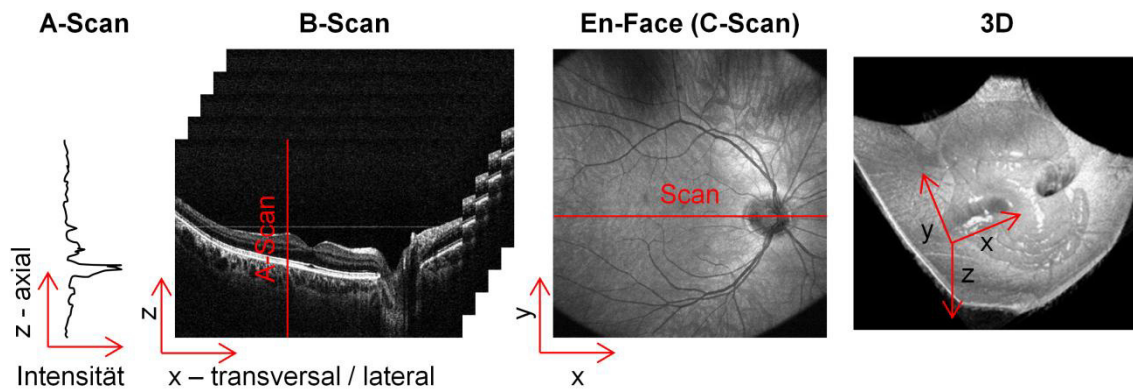


Abbildung 1. OCT-Aufnahmen bestehen aus einzelnen A-Scans, welche einen axialen Tiefenschnitt durch die Probe darstellen. Durch transversales Abtasten der Probe erhält man zweidimensionale Schnittbilder durch die Probe, welche als B-Scan bezeichnet werden. Abtasten in einer weiteren Richtung liefert dann komplette 3D Datensätze. Die frontale Aufsicht auf den 3D-Datensatz wird dabei als En-Face Ansicht oder auch C-Scan bezeichnet.

Bei stark streuendem Gewebe wie biologischen Proben nimmt die Bildqualität jedoch von der Oberfläche zum Inneren der Probe stark ab. Deshalb kann das Probeninnere von stark streuendem Gewebe nur schwer mit herkömmlichen mikroskopischen Verfahren abgebildet werden. Dies liegt vor allem an vier Gründen: Erstens führt Vielfachstreuung zu einem milchig erscheinenden Untergrund, der den Kontrast des Bildes stark reduziert. Zweitens ist die Unterdrückung von Licht außerhalb des Fokaltvolumens zu schwach, um eine gute axiale Sektionierung zu erreichen. Drittens wird Licht nach dem Beer'schen Gesetz mit zunehmender Eindringtiefe in die Probe exponentiell abgeschwächt, so dass bereits nach wenigen hundert Mikrometern eine Abschwächung um mehrere Größenordnungen stattgefunden hat. Da die Lichtmenge für in-vivo Messungen am Menschen aus Sicherheitsgründen begrenzt ist, reicht die zurückgestreute Lichtleistung nicht mehr für eine direkte Beobachtung der entsprechenden Schicht. Viertens ist der Dynamikbereich des insgesamt zurückgestreuten Lichts sehr hoch, da das stark abgeschwächte Licht aus tieferen Schichten von spekulären Reflexionen der Probenoberfläche und Licht aus höheren Schichten überstrahlt wird.

Die OCT überkommt diese Probleme mit einer Kombination aus konfokaler und interferometrischer Detektion. Die konfokale Detektion erfolgt dabei wie bei der konfokalen Mikroskopie mit einer Blende vor dem Detektor, die Licht von außerhalb der Fokalebene blockiert. In der OCT werden als Blende üblicherweise Einzelmoden (Single-Mode) Glasfasern genutzt, in welche das zurückgestreute Licht eingekoppelt wird. Zusätzlich wird die Ankunftszeit des zurückgestreuten Licht nun auch noch zeitlich beschränkt. Hierfür wird das Licht üblicherweise in zwei Arme aufgespalten, und nach Streuung an der Probe in einem Arm und einer Referenzreflektion im anderen Arm wieder überlagert. Diese interferometrische Detektion sorgt dafür, dass die Laufzeit des zurückgestreuten Lichts auf einige Femtosekunden genau gemessen werden kann. Da das Licht aus verschiedenen Tiefen jeweils eine andere Laufzeit aufweist, kann somit die axiale Struktur der Probe bestimmt werden. Eine typische axiale Auflösung von  $10\mu\text{m}$  entspricht dabei beispielsweise einer Zeitauflösung von 33fs. Mehrfach gestreutes Licht hat eine höhere Laufzeit, so dass in der OCT nur das direkt zurückreflektierte Licht detektiert wird. Hierdurch wird die Eindringtiefe in OCT sowohl durch Vielfachstreuung als auch durch Ab-

sorption begrenzt [9, 10], und zwar typischerweise auf  $\sim 10$  mittlere freie Weglängen [11]. Dies ergibt in biologischem Gewebe typischerweise eine Eindringtiefe von etwa 1mm bis 2mm. Durch die zeitlich aufgelöste Detektion ist die OCT damit eine intrinsisch dreidimensionale Version der konfokalen Mikroskopie. Im Gegensatz zur konfokalen Mikroskopie hängt die erreichbare axiale Auflösung dabei nicht mehr von den strahlenoptischen Parametern des Lichtbündels ab, sondern ist von der transversalen Auflösung entkoppelt, wie wir im nächsten Abschnitt zeigen werden. Üblicherweise wird daher eine relativ kleine numerische Apertur für die OCT verwendet, damit das untersuchte Probenvolumen ungefähr innerhalb der Rayleigh Länge des abtastenden Strahlenbündels liegt. Dies sorgt für eine weitgehend konstante Rückkoppleffizienz aus allen Probentiefen.

Für die interferometerbasierte axiale Sektionierung muss in der OCT eine spektral breitbandige Lichtquelle verwendet werden. Historisch gesehen kann die OCT daher auch als eine konfokale Variante der schon lange vorher etablierten Weißlichtinterferometrie betrachtet werden. Ein Vorteil der OCT gegenüber früheren Verfahren, wie der klassischen Mikroskopie, ist die Verwendung von Licht aus dem nahinfraroten Spektralbereich, welches gegenüber sichtbarem Licht weniger Streuung in der Probe erfährt, und damit eine größere Eindringtiefe hat. Die OCT hat dabei stark von der optischen Kommunikationstechnik profitiert, durch welche sich die Verfügbarkeit und Qualität von nahinfraroten Lichtquellen, Detektoren und Glasfasern stark erhöht hat.

Es ist auch die Telekommunikationstechnik, in welcher der OCT ähnliche Verfahren erstmals beschrieben wurden. Ein direkter Vorläufer der OCT ist dabei die Optical Coherence Domain Reflectometry (OCDR), welche bereits im Jahr 1987 einen Dynamikbereich von 100dB und eine axiale Auflösung von  $10\mu\text{m}$  erreichte [12], und bereits zum Testen von Glasfasern verwendet wurde [13]. Kurz zuvor wurden von Fujimoto et. al. axiale Schnitte von biologischem Gewebe mit Hilfe von Femtosekundenlasern erzeugt, was jedoch einen deutlich komplexeren Aufbau mit einem nichtlinearen Kristall zur Erzeugung der optischen Kreuzkorrelation erforderte [14]. Die Augenlänge wurde am lebenden Menschen erstmals von Fercher et. al. mit einer interferometrischen Methode gemessen [15], während Huang et. al. die interferometrische Längenmessung auf das vordere Auge anwendeten [16].

Die OCT zeichnet sich gegenüber früheren Verfahren allerdings durch eine deutlich höhere Aufnahmegeschwindigkeit aus, so dass das Probenvolumen in kurzer Zeit sequentiell transversal abgetastet werden kann [2]. Erst durch dieses sukzessive Abrastern der Probe wurde die OCT zu einem Verfahren, das zwei- und dreidimensionale Tomographien erstellen kann [17]. In-vivo Aufnahmen der Netzhaut mit OCT wurden damit im Jahr 1993 erstmals möglich [18, 19], kurz darauf gefolgt von OCT Aufnahmen des vorderen Augenabschnitts [20].

Neben dem Auge findet OCT auch in anderen biologischen Geweben eine Anwendung [9]. Aufgrund der geringen Eindringtiefe der OCT werden hierbei entweder oberflächlich zugängliches Gewebe wie die Haut [21, 22], oder kathetergestütztes OCT verwendet [23]. Unter den vielversprechendsten katheterbasierten Verfahren sind derzeit die Untersuchung der Speiseröhre [24, 25] und der Koronararterie [26-28].

Gegenüber anderen tomographischen Verfahren wie der Ultraschallbildgebung, Computertomographie (CT) oder magnetischer Resonanztomographie (MRT) weist die OCT üblicherwei-

se eine deutliche höhere Auflösung auf. Aufgrund der schon diskutierten starken Abschwächung von Licht in typischen biologischen Proben ist die Eindringtiefe der OCT allerdings im Vergleich relativ klein. Auch ist die transversale Auflösung üblicherweise schlechter als die von anderen optischen Verfahren, da zu Gunsten einer längeren Rayleigh-Länge auf eine große numerische Apertur verzichtet wird. Hierdurch füllt die OCT eine Nische aus, die sonst zwischen optischen und anderen klinischen Bildgebungsverfahren herrscht.

Zusammenfassend ist die OCT also ein interferometrisches Verfahren, das mit Hilfe einer spektral breitbandigen Lichtquelle, konfokaler Detektion und sequentieller Probenabtastung dreidimensionale Tomographien von Proben erstellen kann. Damit die axiale und transversale Abtastung auch in-vivo erfolgen kann, ist eine hohe Abbildungsgeschwindigkeit für die OCT essentiell. In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Implementierungen der OCT vorgestellt, und wichtige Kenngrößen sowohl qualitativ als auch quantitativ diskutiert.

### 2.1.2 Funktionsweise und Implementierungen

In diesem Abschnitt wird dargestellt, wie sich die transversale Auflösung der OCT durch die Fokussierung des abtastenden Strahls ergibt. Die axiale Auflösung ist hingegen von den Eigenschaften des Strahlenbündels entkoppelt, und nur durch die spektrale Form der breitbandigen Lichtquelle festgelegt [7].

Die Beleuchtung der Probe erfolgt in der OCT typischerweise mit einem Strahlenbündel, das einem idealen Gauß'schen Strahlenbündel sehr nahe kommt, wie z.B. das Bündel, welches aus einem Ende einer Einzelmodenglasfaser austritt. Dieses Bündel wird auf die Probe fokussiert, und die transversale Auflösung ist durch die minimale Strahltaile (Spotgröße) gegeben. Da das Gauß'sche Strahlenbündel einen transversalen Intensitätsverlauf hat, der einer Gauß'schen Glockenkurve entspricht, also unendlich ausgedehnt ist, gibt es mehrere Definitionen für die Spotgröße, je nachdem bei welchem Abfall von der Spitzenintensität die Grenze gezogen wird. Der meistverwendete Wert ist dabei sicherlich die Halbwertsbreite, welcher für den Gauß'schen Strahl einen minimalen Durchmesser von

$$\Delta x = \frac{2\lambda}{\pi NA} = \frac{4\lambda f}{\pi d} \quad 2.1$$

im Fokus gibt [7]. Hierbei ist  $NA$  die numerische Apertur der fokussierenden Linse mit Brennweite  $f$ ,  $d$  die Halbwertsbreite des Strahls sowie  $\lambda$  die Zentralwellenlänge. Die Strahltaile  $\Delta x$  im Fokus wird dabei gewöhnlich als Auflösung bezeichnet. Allerdings hängt die tatsächliche Unterscheidbarkeit von zwei benachbarten Punkten nicht nur von der Spotgröße, sondern auch vom Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio, SNR) ab [29]. Nichtsdestotrotz gibt Formel 2.1 einen guten Anhaltspunkt für die Darstellungsqualität von feinen Details in der transversalen Richtung.

Die OCT hebt sich nun aber vor allem durch die interferometrische axiale Sektionierung von anderen Verfahren ab. Zum Verständnis der axialen Auflösung betrachten wir im Folgenden ein Michelson-Interferometer, in dessen beiden Armen sich die Probe sowie ein Referenzspiegel befinden (Abbildung 2).

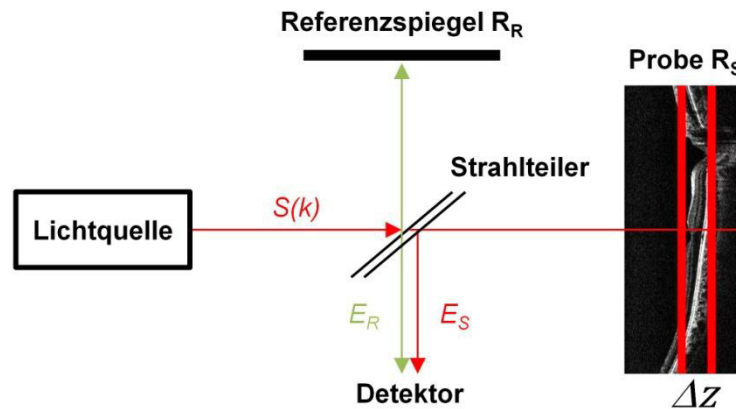


Abbildung 2. Grundlegender OCT-Aufbau am Beispiel eines Michelson-Interferometers. Eine spektral breitbandige Lichtquelle mit spektraler Leistungsdichte  $S(k)$  wird durch einen Strahlteiler auf einen Referenzspiegel (Intensitätsreflektivität  $R_r$ ) und die Probe ( $R_s$ ) aufgeteilt. Auf dem Rückweg interferieren die Felder  $E_r$  und  $E_s$  aus beiden Armen auf dem Detektor, wobei sie je nach Position in der Probe einen unterschiedlichen Weglängenunterschied  $\Delta z$  zueinander aufweisen. Aus dem Interferenzsignal auf dem Detektor kann anschließend das Tiefenprofil der Probe gewonnen werden.

Dies ist eine typische Konfiguration für OCT, und die im weiteren abgeleiteten Formeln lassen sich auch unverändert auf andere Interferometer-Konfigurationen wie Mach-Zehnder Interferometer oder Mischformen übertragen. Es gibt nun zwei grundlegende Verfahren der OCT, die Time-Domain-OCT (TD-OCT), sowie die Fourier-Domain-OCT (FD-OCT). Letztere unterteilt sich weiter in Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) und Swept-Source-OCT (SS-OCT), wie in Abbildung 3 dargestellt ist. In allen Fällen werden die Kohärenzeigenschaften der Lichtquelle zur Bestimmung der Tiefeninformation ausgenutzt.

In der TD-OCT wird eine spektral breitbandige Lichtquelle genutzt. Die Kohärenzlänge dieser Lichtquelle ist durch die Breite des Spektrums bestimmt - je größer die Breite umso kleiner die Kohärenzlänge. Im Interferometer kann das Licht aus Proben- und Referenzarm nur dann vollständig interferieren, wenn der optische Weglängenunterschied  $\Delta z$  zwischen beiden Armen kleiner als die Kohärenzlänge ist. Anders gesagt nimmt die Stärke des Interferenzsignals außerhalb der Kohärenzlänge rapide ab. Bei fester Länge des Referenzarms trägt also die Proben-schicht am meisten zum Interferenzsignal bei, deren Abstand zum Strahlteiler genauso groß ist wie die Referenzarmlänge. Das zurückgestreute Licht aus allen anderen Schichten wird unterdrückt. Durch sukzessive Änderung der Referenzarmlänge kann somit ein axialer Schnitt durch die Probe gelegt werden. Abhängig von der Reflektivität der Probe an der jeweiligen Position ist die Höhe des detektierten Signals unterschiedlich hoch. Es wird also an jeder transversalen Probenposition die Referenzarmlänge mechanisch variiert, bevor ein axialer Schnitt an der nächsten transversalen Position aufgenommen wird. Die Signalthöhe an jeder Stelle wird anschließend als Helligkeitswert in einem Bild dargestellt, üblicherweise nach Logarithmierung, um einen größeren Dynamikbereich darstellen zu können.

TD-OCT war das ursprünglich eingesetzte OCT-Verfahren, mit dem erstmals zweidimensionale Bilder (B-Scans) der menschlichen Netzhaut in-vivo aufgenommen werden konnten. Durch das nötige mechanische Verfahren der Referenzarmlänge ist die Aufnahmegeschwindigkeit allerdings auf A-Scan-Raten im einstelligen kHz-Bereich beschränkt.

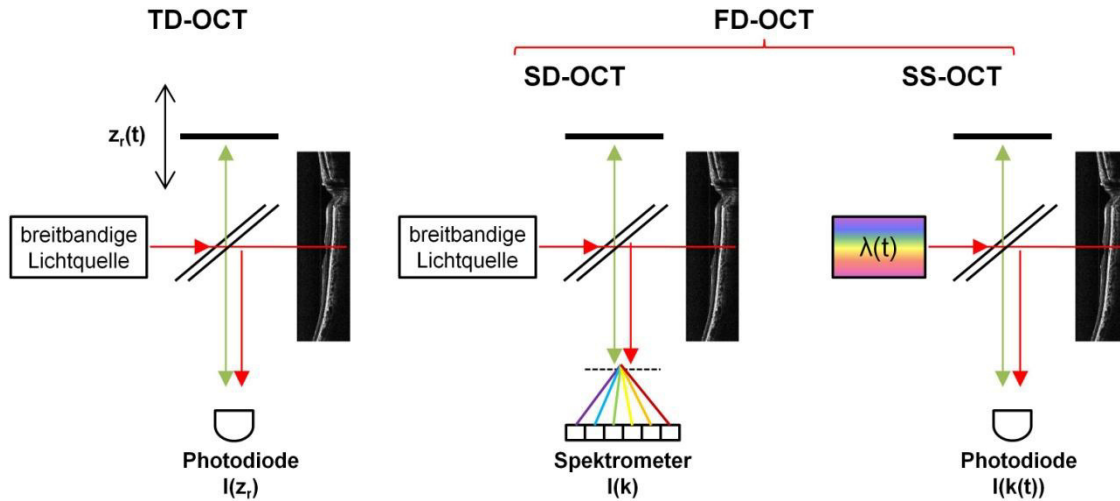


Abbildung 3. Vergleich der verschiedenen OCT-Verfahren. Links: In der Time-Domain-OCT (TD-OCT) wird die Position des Referenzarmspiegels mechanisch verstellt, um einen Tiefenschnitt zu erhalten. Fourier-Domain (FD) Techniken lösen hingegen das Spektrum des Interferenzsignals auf, und kommen so mit einem stationären Referenzarmspiegel aus. In Spectral-Domain- (SD-) OCT geschieht dies mit einem Spektrometer, während in Swept-Source- (SS-) OCT die spektrale Information mit einem Wellenlängen-abstimmbaren Laser gewonnen wird.

Fourier-Domain- (FD-) OCT Verfahren beruhen auf der Erkenntnis, dass nicht nur die Intensität, sondern auch das Spektrum des Interferenzterms einen Rückschluss auf die Probenstruktur erlaubt. Durch die zusätzliche spektrale Information kann die Referenzarmlänge konstant gehalten werden, was dramatisch höhere Aufnahmegeschwindigkeiten erlaubt. Daher spielt TD-OCT sowohl in der Forschung als auch in der kommerziellen Anwendung der OCT nur noch eine Nischenrolle. Dies liegt neben dem Geschwindigkeitsvorteil der FD-OCT auch daran, dass diese eine um mehrere Größenordnungen höhere Sensitivität besitzt, wie in Abschnitt 2.1.5 weiter ausgeführt wird.

Zur Herleitung des OCT-Signals betrachten wir noch einmal das Michelson-Interferometer aus Abbildung 2, in dem sich das elektrische Feld aus Probenarm  $E_s$  und Referenzarm  $E_r$  auf dem Photodetektor überlagert. Falls es im Probenarm genau eine reflektierende Schicht gibt, gilt für das Feld  $E(t)$  auf dem Detektor

$$E(t) = E_r(t) + E_s(t - \tau), \quad 2.2$$

wobei der Laufzeitunterschied  $\tau$  des Lichts zwischen Proben- und Referenzarm explizit ausgeschrieben wurde. Hierbei sind wir davon ausgegangen, dass die beiden Felder die gleiche Polarisation aufweisen, so dass die skalare Notation ausreicht. Der Photodetektor selbst gibt nun einen Strom aus, der proportional zur Intensität  $I(t)$  des Lichts ist. Der Detektor stellt also ein nichtlineares Element dar. Durch diese Nichtlinearität wird eine Kopplung von Referenz- und Probenarmlicht erreicht:

$$I(t) \propto \langle (E_r(t) + E_s(t - \tau))^2 \rangle_T \quad 2.3$$

Die eckigen Klammern drücken dabei das zeitliche Mittel über die Integrationszeit des Detektors  $T$  aus. Hierdurch ergeben sich mehrere Terme:

$$I(t) = I_s(t) + I_r(t) + 2\alpha \langle E_r(t)E_s(t - \tau) \rangle_T \quad 2.4$$

wobei die Konstante  $\alpha$  vom gewählten Einheitensystem abhängt. Hierbei wird nur der letzte Term, der sogenannte Interferenzterm, für die OCT genutzt. Der erste Term entspricht der konstanten Referenzarmleistung, und enthält keine Information über die Probe. Der zweite Term entspricht der zurückgestreuten Lichtleistung von der Probe, welche gegenüber der Referenzarmleistung üblicherweise vernachlässigbar klein ist. Am letzten Term erkennt man, dass das Feld von der Probe mit der Referenzarmamplitude verstärkt wird. Diese Heterodynverstärkung sorgt dafür, dass selbst sehr kleine Reflektionen noch detektiert werden können, wie wir später weiter untersuchen werden.

Zur Betrachtung des FD-OCT-Signals bietet es sich an, das elektrische Feld in seine spektralen Bestandteile zu zerlegen. Für jeden spektralen Anteil des elektrischen Feldes gilt am Ort  $z$  zum Zeitpunkt  $t$ :

$$E_k(t, k, z) = A_k \cos(kz - \omega t + \Phi_k), \quad 2.5$$

mit der spektralen Feldamplitude  $A_k$ , Wellenzahl  $k$ , Kreisfrequenz  $\omega$ , und Phase  $\Phi_k$ . Setzen wir diesen Ansatz für Proben- und Referenzarmfeld in Gleichung 2.4 ein, und wählen  $t = 0$  ohne Verlust der Allgemeinheit, erhalten wir mit dem Weglängenunterschied  $\Delta z$  zwischen Proben und Referenzarm, der Phasendifferenz  $\Delta\Phi_k = \Phi_{r,k} - \Phi_{s,k}$ , und einigen Vereinfachungen [30], folgende Formel für die spektral aufgelöste Intensität:

$$I(k) = I_r(k) + I_s(k) + \sqrt{I_s(k)I_r(k)} \cos(2k\Delta z + \Delta\Phi_k). \quad 2.6$$

Das Interferenzsignal hat also eine spektrale Modulation, deren Frequenz von der Weglängendifferenz  $\Delta z$  zwischen Proben- und Referenzarm abhängt. Je größer der Weglängenunterschied, umso höher ist die spektrale Modulationsfrequenz.

In biologischen Proben wird das Licht nun nicht nur aus einer Tiefe, sondern aus vielen verschiedenen Schichten gleichzeitig zurückgestreut. Das Spektrum wird daher mit einer Superposition verschiedener Frequenzen moduliert. Jede Frequenz ist dabei eindeutig einer axialen Position zugeordnet. Mit einer Fouriertransformation des spektral aufgelösten Interferenzsignals erhält man somit ein Tiefenprofil, also einen A-Scan. Es ist dabei besonders wichtig, dass das Interferenzsignal eine Funktion der Wellenzahl  $k$  ist – Ortsraum und Wellenzahlraum bilden ein Fourierpaar:

$$I(k) \xleftrightarrow{\mathcal{F}} I(z) \quad 2.7$$

Es gibt nun zwei Möglichkeiten, diese spektrale Modulation zu detektieren. Hierzu wird im Vergleich zur TD-OCT entweder die Lichtquelle oder die Detektionsart gewechselt. Zum einen kann die breitbandige Lichtquelle der TD-OCT beibehalten werden, und das Spektrum wird direkt mit einem Spektrometer aufgelöst. Dieses Verfahren wird gewöhnlich als Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) bezeichnet. Zum anderen kann das Spektrum aber auch dadurch aufgelöst werden, dass die Lichtquelle ihre Wellenlänge kontinuierlich ändert. Das Spektrum wird dann über die Zeit hinweg mit einer Photodiode detektiert. Dieses Verfahren wird wegen der schnell abstimmbaren Lichtquelle als Swept-Source-OCT (SS-OCT) bezeichnet. Die Lichtquel-

le ändert dabei ihre Emissionswellenlänge kontrolliert von der Anfangswellenlänge bis hin zur Endwellenlänge. Ein Abstimmzyklus der Lichtquelle wird dabei als „Sweep“ bezeichnet, während einem Sweep wird also ein A-Scan aufgenommen.

Es sei angemerkt, dass die Nomenklatur nicht immer eindeutig ist. Für gewöhnlich dient der Begriff Fourier-Domain-OCT (FD-OCT) als Oberbegriff für SD-OCT und SS-OCT. Manchmal wird der Ausdruck FD-OCT aber auch synonym zu SD-OCT verwendet. SS-OCT wird von manchen Forschungsgruppen in Anlehnung an faseroptische Messverfahren auch als Optical Frequency Domain Imaging (OFDI) bezeichnet [31]. Dies mag auch der Grund dafür sein, dass das Akronym FD-OCT teilweise auch als Abkürzung für Frequency-Domain-OCT gehalten wird.

### 2.1.3 Axiale Auflösung

Betrachten wir nun zur Bestimmung der axialen Auflösung wiederum Gleichung 2.6. Zusätzlich gehen wir davon aus, dass das optische Spektrum der Felder aus Proben- und Referenzarm die gleiche Form hat, und damit nur von den Intensitäts-Reflektivitäten  $R_i$  abhängt:

$$I(k) = S(k) [R_r + R_s + \sqrt{R_r R_s} \cos(2k\Delta z)] \quad 2.8$$

wobei  $S(k)$  die spektrale Leistungsdichte der Lichtquelle ist und die Phasendifferenz der Einfachheit halber gleich Null gesetzt wurde. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, ergibt sich der Tiefenschnitt durch Fouriertransformation des Spektrums. Für den Signalterm gilt daher:

$$\begin{aligned} I(z) &\propto \sqrt{R_r R_s} \mathcal{F}\{S(k) \cos(2k\Delta z)\} \\ &= \sqrt{R_r R_s} \mathcal{F}\{S(k)\} \otimes \mathcal{F}\{\cos(2k\Delta z)\} \end{aligned} \quad 2.9$$

wobei  $\otimes$  der Faltungsoperator ist und  $\mathcal{F}$  die Fourier-Transformation anzeigt. Die zweite Gleichheitsrelation ergibt sich direkt aus dem Faltungstheorem der Fouriertransformation. Die Fouriertransformierte des Spektrums ist per Definition die Kohärenzfunktion  $\gamma(z)$  der Lichtquelle:

$$\mathcal{F}\{S(k)\} = \gamma(z). \quad 2.10$$

Die Fouriertransformation des Cosinus-Terms ergibt zwei Delta-Distributionen, so dass letztlich das Signal eines einfachen Reflektors durch die Kohärenzfunktion des elektrischen Feldes verbreitert ist:

$$I(z) \propto \sqrt{R_r R_s} [\gamma(2\Delta z) + \gamma(-2\Delta z)]. \quad 2.11$$

Die beiden Maxima dieser Funktion sind bei  $\pm 2\Delta z$  zentriert. Es kann also nicht unterschieden werden, ob  $\Delta z$  größer oder kleiner als 0 ist. Praktisch gesehen bedeutet dies, dass die Probe immer nur auf einer Seite der Nullposition  $\Delta z = 0$  liegen sollte, da sich in der OCT Aufnahme sonst Anteile von beiden Seiten der Nullposition überlagern. Aus Gleichung 2.10 folgt auch, dass ein breiteres Spektrum zu einer stärkeren Lokalisierung von  $\gamma(z)$  und damit zu einer höheren Auflösung führt. Die endliche spektrale Breite des verwendeten Lichts führt also zu einer



endlichen Auflösung. Genauer gesagt ist  $\gamma(z)$  die axiale Punktantwort (engl. Point Spread Function, PSF) des OCT Systems. Die Auflösung wird nun üblicherweise als Halbwertsbreite von  $\gamma(z)$  definiert, und hängt damit natürlich von der genauen Form des Spektrums  $S(k)$  ab. Für ein Spektrum mit einer Gauß-förmigen Einhüllenden ergibt sich diese Halbwertsbreite  $\Delta z$  zu [7]

$$\Delta z = \frac{2 \ln(2)}{\pi} \left( \frac{\lambda^2}{\Delta \lambda} \right) \approx 0.44 \left( \frac{\lambda^2}{\Delta \lambda} \right), \quad 2.12$$

wobei  $\lambda$  die Zentralwellenlänge und  $\Delta \lambda$  Halbwertsbreite des Spektrums sind. Wie schon erwähnt hängt die axiale Auflösung nur von den spektralen Eigenschaften der Lichtquelle ab, und ist damit unabhängig von der transversalen Auflösung. Typische Werte für die axiale Auflösung bei der retinalen Bildgebung liegen im Bereich von 5  $\mu\text{m}$  bis 15  $\mu\text{m}$ .

### 2.1.4 Datenverarbeitung in SS-OCT und weitere Kenngrößen

Neben der in den vorigen Abschnitten diskutierten transversalen und axialen Auflösung gibt es eine Reihe weiterer wichtiger Kenngrößen, die ein OCT System charakterisieren. In diesem Abschnitt werden die Kenngrößen diskutiert, welche direkt mit der diskreten Datenaufnahme und Verarbeitung in SS-OCT verbunden sind, während im nächsten Abschnitt die (tiefenabhängige) Sensitivität behandelt wird.

Wie schon weiter oben beschrieben, wird ein axialer Tiefenschnitt durch Bildung der Fouriertransformierten des digitalisierten Signalspektrums berechnet. Zur Digitalisierung wird in SS-OCT üblicherweise eine Datenerfassungskarte verwendet. In SS-OCT ist das Spektrum im Zeitverlauf dieses digitalisierten Photodiodensignals enkodiert, da die Lichtquelle ihre Wellenlänge über die Zeit hinweg ändert. Die Abstimmung über den gesamten gewünschten Wellenlängenbereich wird als Sweep bezeichnet. Im Allgemeinen ist der Zeitverlauf dieser Wellenlängenänderung allerdings nicht linear in optischer Wellenzahl  $k$ . Dies liegt daran, dass in der OCT extrem hohe Abstimmraten von bis zu 100nm in 200ns benötigt werden, was bis jetzt nur mit resonant betriebenen Wellenlängenfilter-Elementen im Laserresonator erreicht werden konnte. Daher hat bei fast allen extrem schnell abstimmbaren Lichtquellen die Wellenlänge einen ungefährr sinusförmigen Zeitverlauf, der Sweep wird als nichtlinear bezeichnet. Bei direkter Fouriertransformation des digitalisierten Photodiodensignals wäre die axiale Point Spread Function (PSF) daher deutlich verbreitert [32]. Der bekannte Zeitverlauf der Wellenzahländerung über die Zeit kann aber zur Korrektur des aufgenommenen Signals genutzt werden. Hierzu wird das aufgenommene Signal so interpoliert, dass die Datenwerte äquidistant im Wellenzahl-Raum sind, was als Resampling bezeichnet wird. Alternativ können die Datenpunkte auch von Anfang an äquidistant im Wellenzahl Raum aufgenommen werden, indem die Datenerfassung zu nicht äquidistanten Zeitpunkten erfolgt.

In SS-OCT wird hierzu ein Taktsignal für die Datenerfassungskarte erzeugt, welches als k-Clock bezeichnet wird.

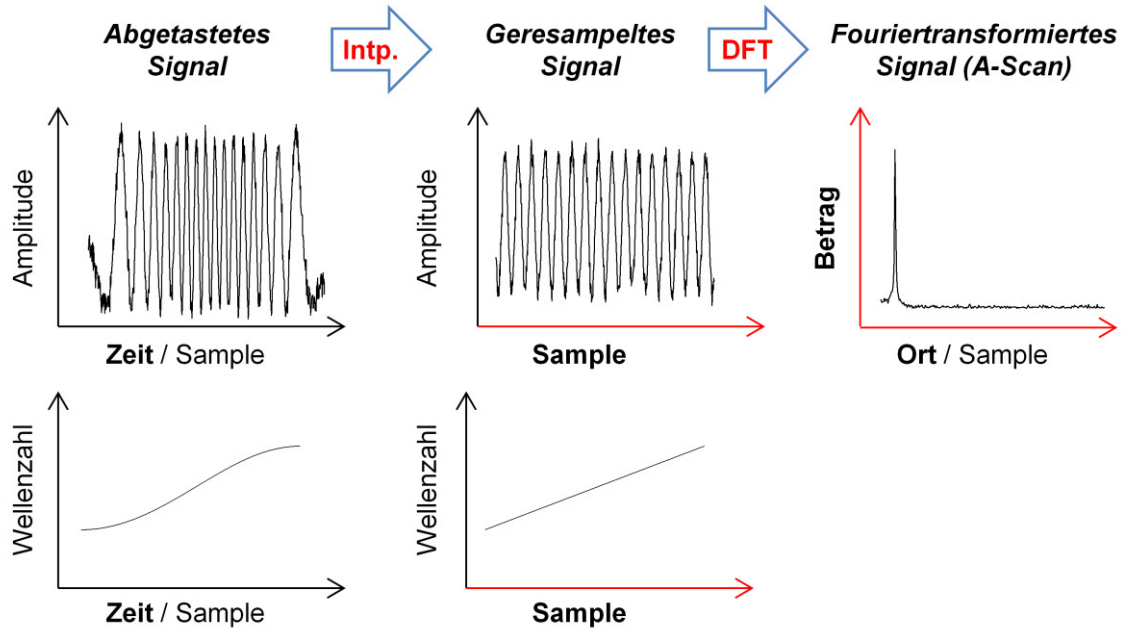


Abbildung 4. Datenverarbeitung in SS-OCT im Falle einer gewöhnlichen Abtastung, welche zu äquidistanten Zeitpunkten erfolgt. Oben links ist das Interferenzsignal während eines Sweeps (siehe Text) dargestellt, unten rechts der zugehörige Zeit-Wellenzahl-Verlauf. Mitte: Aufgrund des nichtlinearen Zeit-Wellenzahl-Verlaufs der Lichtquelle muss zunächst das Signal so interpoliert (Intp.) werden, dass die abgetasteten Punkte (Samples) einen äquidistanten Abstand im Wellenzahlraum haben. Rechts: Anschließend wird das Signal per diskreter Fouriertransformation (DFT) vom Wellenzahl- in den Ortsraum transformiert. Die Reflektivität der Probe ist dabei zum Betrag des komplexwertigen Ergebnisses der DFT proportional. Da das Signal reell ist, haben positive und negative Ortskoordinaten die gleiche Information. Hier wurden deshalb nur die positiven Ortskoordinaten im A-Scan aufgetragen.

Bei geeignetem zeitlichem Verlauf dieses Taktsignals liegen die digitalisierten Datenpunkte dann bereits äquidistant im Wellenzahl-Raum vor. Abbildung 4 zeigt einen vereinfachten Überblick über die Datenverarbeitung in SS-OCT unter Verwendung von Resampling. Durch die Digitalisierung wird aufgrund des Nyquist Abtasttheorems der sinnvoll nutzbare Frequenzbereich des Signals und damit der Tiefenbereich des A-Scans begrenzt. Das Nyquist Abtasttheorem besagt, dass bei gegebener Abtastrate  $f_s$  nur Signalfrequenzen von 0 bis  $f_{max}$  eindeutig rekonstruiert werden können,

$$f_{max} = \frac{f_s}{2} = \frac{1}{2\delta T}, \quad 2.13$$

wobei  $\delta T$  das zeitliche Abtastintervall ist. Der maximale Weglängenunterschied kann nun einfach durch Analogie zwischen den in OCT verwendeten Größen  $\Delta z, k$  und den in der Signalverarbeitung üblichen  $f, t$  gefunden werden:

$$\cos(2k\Delta z) = \cos\left(2\pi\Delta z \cdot \frac{k}{\pi}\right) \xleftrightarrow{\text{Analog zu}} \cos(2\pi f \cdot t). \quad 2.14$$

Hierdurch wird in Analogie zu 2.13 sofort ersichtlich, dass die maximale Weglängendifferenz vom Abtastintervall  $\delta k$  im Wellenzahlraum abhängt,

$$\Delta z_{max} = \frac{\pi}{2\delta k} = \frac{\lambda^2}{4\delta\lambda}, \quad 2.15$$

was natürlich auch über die Zentralwellenlänge  $\lambda$  und das Wellenlängen-Abtastintervall  $\delta\lambda$  ausgedrückt werden kann. Zur Vereinfachung nehmen wir nun weiter an, dass die Lichtquelle ihre Wellenzahl linear in der Zeit ändert, wobei die gesamte spektrale Breite eines Sweeps  $\Delta\lambda$  ist. Dadurch kann  $\Delta z_{max}$  auch über die Abstimmrate der Lichtquelle  $f_{sweep}$  und die Abtastrate  $f_s$  ausgedrückt werden:

$$\Delta z_{max} = \frac{\lambda^2}{\Delta\lambda} \frac{f_s}{4f_{sweep}} \quad 2.16$$

Beispielsweise ergibt sich mit  $\lambda = 1060\text{nm}$ ,  $\Delta\lambda = 72\text{nm}$ ,  $f_s = 1,5\text{GHz}$ ,  $f_{sweep} = 1,68\text{MHz}$  und einem linearen Zeit-Wellenzahlverlauf ein maximaler Bildbereich von 3,48mm, in Übereinstimmung mit den in Abschnitt 3.4 gezeigten Ergebnissen.

### 2.1.5 Sensitivität - Schrotrauschgrenze

Wie schon weiter oben besprochen, ist die OCT in der Lage, selbst sehr kleine Lichtmengen zu detektieren. Das Maß für die geringste detektierbare Lichtmenge ist dabei die sogenannte Sensitivität  $\Sigma$ , welche als kleinster gerade noch detektierbarer Bruchteil der auf die Probe auftreffenden optischen Leistung  $P_s$  definiert ist. Die Sensitivität wird in Dezibel angegeben:

$$\Sigma_{dB} = 10 \log_{10} \left( \frac{P_s}{P_{s,min}} \right) = 10 \log_{10} \left( \frac{1}{R_{s,min}} \right), \quad 2.17$$

wobei die  $R_{s,min}$  die minimal detektierbare Intensitätsreflektivität der Probe ist. Die Sensitivität bezieht sich immer auf die Signalleistung, nicht auf andere Größen wie die Amplitude des Feldes. Es können nun umso kleinere Signalleistungen detektiert werden, desto geringer das Rauschen im System ist. Bei der unphysikalischen Situation, dass überhaupt kein Rauschen vorhanden wäre, könnten theoretisch beliebig kleine Signale detektiert werden. Wie wir weiter unten sehen werden, setzt letztlich die Quantelung der Photonen bzw. der Elektronen im Detektor eine untere Grenze für das erreichbare minimale Rauschen, die Schrotrauschgrenze (Shot Noise Limit). In diesem Fall ist das Spektrum des Rauschsignals „weiß“, d.h. die spektrale Leistungsdichte ist konstant. Das Rauschsignal ist dann durch einen einzigen Parameter, die Standardabweichung  $\sigma_N$ , vollständig bestimmt. Bei gegebenem Rauschen stellt sich nun die Frage, wie hoch die minimal detektierbare Leistung ist. Hierfür kann es allerdings nur eine statistisch gültige Antwort geben, da die Höhe der Rauschleistung ja gerade aufgrund ihrer statistischen Natur bei jeder Messung anders ist. Während sich eine sehr kleine Signalleistung also in einer Messung noch vom Rauschuntergrund abheben kann, ist es in der direkt darauf folgenden Messung eventuell nicht mehr möglich. Es ist jedoch naheliegend, dass die minimal detektierbare Signalleistung ungefähr so groß wie das Rauschen ist. In der Regel wird das minimal detektierbare Signal dann so definiert, dass die Signalthöhe gleich der Standardabweichung des Rauschens ist:

$$P_{min} = \sigma_N \quad 2.18$$

Diese Beziehung kann auch über den Signal-Rausch Abstand (Signal to Noise Ratio, SNR) ausgedrückt werden, welcher als Verhältnis von Signalleistung  $P$  zu  $\sigma_N$  definiert ist:

$$SNR = \frac{P}{\sigma_N} \stackrel{\text{def}}{=} 1. \quad 2.19$$

Gelegentlich werden aber auch leicht andere Definitionen für die minimal detektierbare Signalleistung verwendet, z.B.  $SNR = 2$  [33].

In der OCT ist das Signal letztendlich der durch die Photodiode detektierte Strom  $i$ , das Rauschen dieses Stromes bestimmt dann die minimal detektierbare optische Leistung. Der Zusammenhang zwischen optischer Leistung  $P$ , mittlerem elektrischen Strom  $i$  und elektrischer Leistung  $P_{el}$  wird im Folgenden hergeleitet. Im vorigen Abschnitt wurde die Ortsabhängigkeit der Intensität auf dem Detektor nicht explizit ausgeschrieben. Unter den Annahmen, dass sowohl Proben- als auch Referenzarm das gleiche Strahlprofil aufweisen, und der Detektor die gesamte Leistung aus beiden Armen auffängt, kann über die Detektorfläche integriert werden. Hierdurch wird Gleichung 2.4 zu:

$$P = P_r + P_s + \sqrt{P_r P_s} \approx P_r + \sqrt{P_r P_s} \quad 2.20$$

Wie in Abschnitt 2.1.2 wurde angenommen, dass Proben- und Referenzarm den gleichen Polarisationszustand haben. Die Näherung im zweiten Teil von 2.20 ist dadurch mehr als gerechtfertigt, dass die optische Leistung von der Probe  $P_s$  in der Regel um mehrere Größenordnungen kleiner als die Referenzarmleistung  $P_r$  ist. Hierdurch wird auch der signaltragende Term viel kleiner als der Referenzarmterm, so dass die Rauschleistung in guter Näherung nur von der optische Referenzarmleistung abhängt. Diese erzeugt in der Photodiode einen Strom, dessen Mittelwert  $i_r$  von der Empfindlichkeit des Detektors abhängt:

$$i_r = \rho P_r = \frac{\eta e}{\hbar \omega} P_r \quad 2.21$$

$\rho[A/W]$  ist dabei die Empfindlichkeit des Detektors, welche auch durch dessen Quanteneffizienz  $\eta$ , die Elektronenladung  $e$ , das Planck'sche Wirkungsquantum  $\hbar$  und die Kreisfrequenz des Photons  $\omega$  ausgedrückt werden kann. Dieser Strom setzt sich nun aus einzelnen Elektronen zusammen. Pro Messintervall  $\tau$  werden dabei im Mittel  $N_r$  Elektronen erzeugt:

$$N_r = \frac{i_r}{e} \tau \quad 2.22$$

Im schrotrauschbegrenzten Fall unterliegt dieser Mittelwert statistischen Schwankungen, die durch eine Poisson-Statistik beschrieben werden können [34]. Die Standardabweichung dieses Mittelwerts ist dann proportional zur Wurzel der erzeugten Elektronen. Da das Rauschen durch die Referenzarmleistung dominiert wird, bildet diese Standardabweichung nun die untere Grenze für die Standardabweichung des Rauschens:

$$\sigma_r = \sigma_N = \sqrt{N_r} = \sqrt{\frac{i_r}{e} \tau} = \sqrt{\frac{\rho P_r \tau}{e}} \quad 2.23$$

Es stellt sich nun natürlich die Frage, wie groß das Messintervall für einen gegebenen Detektor ist. Es kann gezeigt werden, dass das Messintervall  $\tau$  dabei wie folgt mit der elektronischen Detektorbandbreite zusammenhängt [34, 35]:

$$\tau = \frac{1}{2B} \quad 2.24$$

Hierbei ist die Detektorbandbreite  $B$  so definiert, dass ein idealer Rechteckfilter der Breite  $B$  in dessen Durchlassbereich die gleiche Leistungsdichte wie die echte Frequenzantwort hat. In TD-OCT wird nun das OCT Bild direkt aus der Einhüllenden der digitalisierten Detektorspannung gewonnen, welche direkt proportional zum Strom ist. Die SNR in TD-OCT ist also gleich der SNR des Photostroms. Der mittlere Strom des Interferenzsignals ist nun laut Gleichung 2.20 gleich  $\rho\sqrt{P_r P_s}$ . Aus der Forderung, dass die SNR für die minimal detektierbare optische Leistung gleich eins ist (2.19), folgt nun unter Berücksichtigung von Gleichung 2.24:

$$\rho\sqrt{P_r P_{s,min}} = \sqrt{\frac{\rho P_r}{2eB}} \rightarrow P_{s,min} = \frac{\rho}{2eB}. \quad 2.25$$

Die Sensitivität ist dann laut Gleichung 2.17:

$$\Sigma_{dB}^{TD-OCT} = 10 \log_{10} \left( \frac{P_s}{P_{s,min}} \right) = 10 \log_{10} \left( \frac{\rho}{2eB} P_s \right) \quad 2.26$$

Wie schon dargestellt, gilt diese Formel für die Sensitivität nun allerdings nur für TD-OCT, da in FD-OCT die digitalisierte Detektorspannung weiter verarbeitet wird. Der entscheidende Schritt ist dabei die Fourier-Transformation, durch welche das Signal in seine spektralen Bestandteile zerlegt wird. Für einen Reflektor wird der Signalterm dabei laut Gleichung 2.6 mit  $\cos(2k\Delta z)$  moduliert. Es ergibt sich also genau eine Modulationsfrequenz, d.h. nach der Fourier Transformation ist der Signalterm genau an einer Position zentriert (jeweils im positiven und negativen Frequenzteil). Der schrotrauschlimitierte Rauschuntergrund ist jedoch spektral flach. Die Rauschleistung verteilt sich also gleichmäßig über alle Frequenzen, während die Leistung des Signals stark lokalisiert ist. Diese Verteilung der Rauschleistung bewirkt ein Absenken des Rauschuntergrundes gegenüber dem Signal, wodurch FD-OCT eine um mehrere Größenordnungen höhere Sensitivität als TD-OCT erreicht [36-38].

Der Grad an Verbesserung hängt von der Frequenzauflösung  $\Delta f$  nach der Fouriertransformation ab. Je größer die Frequenzauflösung, umso mehr spektrale Töpfe verteilt sich die Rauschleistung. Aufgrund der Zeit-Frequenz Unschärferelation ist die Frequenzauflösung umso höher, desto länger die Aufnahmezeit ist. Für OCT ist die Aufnahmezeit auf die Dauer  $T$  eines axialen Scans begrenzt. Analog zu Gleichung 2.24 gilt  $\Delta f = 1/2T$ , wodurch sich das Rauschsignal pro Auflösungselement um den Faktor  $B/\Delta f$  verringert. Das FD-OCT Äquivalent zu Gleichung 2.25 wird damit:

$$\rho\sqrt{P_r P_{s,min}} = \sqrt{\frac{\rho P_r}{2B} \frac{B}{\Delta f}} \rightarrow P_{s,min} = \frac{\rho T}{e} P_s. \quad 2.27$$

Die Sensitivität von FD-OCT ist also

$$\Sigma_{dB}^{FD-OCT} = 10 \log_{10} \left( \frac{\rho T}{e} P_s \right). \quad 2.28$$

Abtastung mit einer höheren Frequenz als der Nyquist Frequenz erhöht die Sensitivität nicht, da nur die abgedeckte Bandbreite, nicht aber die Frequenzauflösung erhöht wird. Die Frequenzauflösung kann nur durch eine längere Aufnahmezeit vergrößert werden. Dies macht auch physikalisch Sinn, da eine längere Aufnahmezeit einer längeren Belichtungszeit entspricht. Es werden dann pro A-Scan mehr Photonen aufgesammelt, was das relative Schrotrauschen verringert.

Bei der Herleitung der Sensitivität wurde davon ausgegangen, dass 100% des von der Probe zurückgestreuten Lichts wieder auf den Detektor gelangen, was im Allgemeinen natürlich aufgrund von Verlusten im Aufbau nicht der Fall ist. Die Sensitivität verringert sich dann einfach um die Höhe des Verlusts auf dem Weg von der Probe zum Detektor. Üblicherweise ergibt sich dadurch je nach experimentellem Aufbau eine Verringerung der Sensitivität um 2dB bis 6dB.

### 2.1.6 Tiefenabhängigkeit der Signalstärke – Roll-Off

Für TD-OCT ist die Sensitivität nicht von der axialen Position abhängig, da es durch das Verfahren der Referenzarmlänge keine ausgezeichnete Position gibt. Für alle Bildpunkte ist der Weglängenunterschied zwischen Referenz- und Probenarm gleich null.

In FD-OCT haben aufgrund der stationären Referenzarmlänge alle axialen Positionen eine unterschiedliche Weglängendifferenz zwischen Proben- und Referenzarm. Dies ist ja gerade der Grund dafür, dass die axiale Position direkt proportional zur Frequenz der Modulation des optischen Spektrums ist. Mit steigendem Weglängenunterschied steigt die spektrale Modulationsfrequenz, die Wellenlängen von Minima und Maxima liegen näher zusammen. Es ist dann eine höhere optische Auflösung nötig, um diese zur Detektion der Frequenz zu separieren. Da die optische Auflösung aufgrund der Unschärferelation und der zeitlichen Begrenzung der A-Scan Dauer nie unbegrenzt hoch sein kann, muss die detektierte Amplitude des Interferenzsignals früher oder später mit der axialen Tiefe abnehmen. Dieser Effekt wird im Englischen als Sensitivitäts- „Roll-Off“ bezeichnet. Die Physik der erreichbaren optischen Auflösung ist nun für SD-OCT und SS-OCT grundlegend verschieden. In SD-OCT ist die optische Auflösung direkt durch das Spektrometer vorgegeben. Dies besteht üblicherweise aus einem Transmissionsgitter und einem abbildenden Linsensystem, welches das Spektrum auf ein Detektorarray abbildet. Die Anzahl und der Abstand der Detektorpixel müssen also die durch Gitter und Linsen erreichte optische Auflösung auch unterstützen.

In SS-OCT ist die optische Auflösung hingegen zunächst durch die sogenannte instantane Linienbreite der Wellenlängen-abstimmbaren Lichtquelle bestimmt. Bei einer nicht abstimmbaren Lichtquelle ist die Kohärenzlänge direkt von ihrer spektralen Breite, der Linienbreite, abhängig: Je kleiner die spektrale Breite, umso größer ist die Kohärenzlänge. Die Linienbreite kann somit durch die Abhängigkeit des Interferenzsignals vom Laufzeitunterschied bestimmt werden. Genauer gesagt ist die spektrale Leistungsdichte die Fouriertransformation der zeitlichen Autokorrelation (Wiener Chintschin Theorem). Beim spektral breitbandigen Lasersweep gibt nun allerdings nicht das zeitlich integrierte Spektrum die Kohärenzeigenschaften vor, da zu jedem Laufzeitunterschied ja immer ein fester Wellenlängenunterschied gehört. Die Kohärenzeigenschaften werden also durch die Stabilität der Phase von verschiedenen spektralen Teilen des Sweeps zueinander festgelegt. Analog zur Linienbreite eines Dauerstrichlasers kann somit

über die Tiefenabhängigkeit des Interferenzsignals die instantane Linienbreite definiert werden. Für den idealen Sweep wäre die Phasenbeziehung fest, und die Kohärenzeigenschaften allein durch die Zeit-Frequenz Unschärferelation gegeben [39]. Das elektrische Feld einschließlich Phase ist zwar bei jedem Sweep immer genau definiert, aufgrund der beschränkten Detektionsbandbreite wird jedoch immer über einen zeitlichen Bereich integriert, der üblicherweise viel größer als die instantane Linienbreite ist. Zum Beispiel sind übliche Linienbreiten von der Größenordnung 50pm (ca. 13GHz bei einer Zentralwellenlänge von 1050nm), was deutlich größer als die übliche Detektorbandbreite von 1GHz ist. Innerhalb des Integrationsfensters des Detektors kann die Phasenbeziehung daher variieren, was die Visibilität des Interferenzsignals und damit die Linienbreite bestimmt.

Die elektronische Bandbreite kann darüber hinaus den Bildbereich beschränken, selbst wenn die Linienbreite schmal genug ist, um auch bei großen Weglängenunterschieden eine hohe Visibilität des Interferenzsignals zu bieten. In SS-OCT wird die spektrale Information zeitlich kodiert, mit einer Photodiode detektiert und anschließend digitalisiert. Die elektronische Bandbreite des Detektionssystems muss nun natürlich hoch genug sein, um die entstehenden hohen Frequenzen von bis zu mehreren GHz detektieren zu können. Zusätzlich muss die Abtastrate mindestens an der Nyquist Grenze liegen. Bei den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten sehr schnell abstimmbaren Lichtquellen kann der Roll-Off von der verfügbaren elektronischen Bandbreite dominiert sein, während bei langsameren Lichtquellen meist die instantane Linienbreite dominiert. In allen FD-OCT-Verfahren kann die instantane Linienbreite prinzipiell über das Spektrum hinweg variieren. Je nach axialer Position tragen die spektralen Bestandteile damit mit unterschiedlichem Gewicht zum Interferenzsignal bei. Die Form der PSF kann daher mit der axialen Position variieren, was sich dann in einer mit der Bildtiefe schlechter werdenden axialen Auflösung niederschlägt.

Zur einfachen Visualisierung von Sensitivität, axialer Auflösung und Dynamikbereich hat sich die Auftragung von PSFs aus verschiedenen axialen Tiefen in einem einzigen Diagramm etabliert. Wie schon in 2.1.3 beschrieben, entspricht die PSF dabei dem A-Scan, wobei im Probenarm nur eine Reflektion aus genau einer axialen Position vorhanden ist. Üblicherweise wird dafür ein Spiegel in den Probenarm gesetzt, oder gleich ein separates Mach-Zehnder Interferometer mit veränderlicher Weglängendifferenz verwendet. Die Weglängendifferenz bzw. axiale Position des Spiegels wird dann Schritt für Schritt verfahren, und die PSFs von allen Positionen in einem Diagramm dargestellt. Diese Messung wird dann oft als „Roll-Off-Messung“ bezeichnet. Die Abnahme der Höhe der PSF wird dabei einmal durch die Linienbreite des Lasers, und einmal durch die elektronische Bandbreite des Detektionssystems dominiert. Beispielsweise ist der in Abschnitt 3.3 gezeigte Roll-off durch die Linienbreite des Lasers dominiert, während der in Abschnitt 3.4 gezeigte Roll-off durch die elektronische Detektionsbandbreite begrenzt ist.

### **2.1.7 Speckle in OCT**

Bei der bisherigen Diskussion wurde implizit immer ein idealer Reflektor betrachtet, der eine einzelne Reflektion aufweist. Während ein Spiegel eine gute Näherung für diesen idealen Reflektor ist, versagt diese Näherung bei komplexeren Proben wie biologischem Gewebe. Der

Grund dafür ist, dass diese Proben Strukturen aufweisen, die kleiner als die Auflösung des OCT Systems sind. Innerhalb eines Volumenelements, welches durch die axiale und transversale Auflösung begrenzt ist, tragen daher viele verschiedene Streuzentren zum gesamten zurückgestreuten Feld bei [40]. Das zurückgestreute Feld ist die Summe aller Teilfelder, welche aufgrund der nicht bekannten Mikrostruktur der Probe scheinbar zufällige Amplituden und Phasen aufweisen. Je nach vorhandener Phasenbeziehung bildet sich konstruktive oder destruktive Interferenz, so dass selbst eine homogen erscheinende Schicht mit konstantem makroskopischen Brechungsindex eine hundertprozentige Intensitätsmodulation im B-Scan bewirkt. Dieses Phänomen wird Speckle genannt, und ist auch in anderen kohärenten Bildgebungsverfahren wie Ultraschallbildgebung oder kohärentem Radar bekannt [41]. Ein Maß für die Stärke ist der Speckle-Kontrast  $C$ :

$$C = \frac{\sigma_I}{I}, \quad 2.29$$

welcher das inverse Signal-Rausch Verhältnis des Bildes ist. Hierbei ist  $I$  die mittlere Bildhelligkeit, während  $\sigma_I$  die Standardabweichung dieser Helligkeit ist. Der Speckle-Kontrast ist also immer zwingendermaßen über einen ausgedehnten Bildbereich definiert.

Unter den Annahmen, dass Amplitude und Phase der sich überlagernden Einzelwellen statistisch unabhängig voneinander und zufällig verteilt sind, lässt sich die Statistik des zurückkehrenden Gesamtfelds als Resultat eines Random Walk in der komplexen Ebene berechnen [42]. Genauer gesagt kann der Abbildungsprozess als Faltung der Probenstruktur mit der dreidimensionalen PSF dargestellt werden [40], was letztlich bedeutet, dass die verschiedenen Teilwellen mit der einkommenden Feld- und Phasenverteilung gewichtet werden. Letztendlich ergibt sich allerdings wieder eine zufällige Verteilung der zurückgestreuten Amplituden und Phasen. Die Annahme, dass die Phase zufällig zwischen Null und zwei  $\pi$  verteilt ist, bedeutet dass die mittleren Abstände zwischen den Streuzentren größer als die Wellenlänge sind [41]. Für OCT ist die axiale Auflösung proportional zu  $\lambda_c^2/\Delta\lambda$ , das Verhältnis von axialer Auflösung zur Zentralwellenlänge ist also proportional zu  $\lambda_c/\Delta\lambda$ . Solange die Lichtquelle also nicht mehr als eine Oktave umspannt, ist die Näherung sehr gut erfüllt. Die Verwendung des skalaren komplexen Random Walk bedeutet auch, dass von linear polarisiertem Licht ausgegangen wird. Der Random Walk bedeutet dann schlicht, dass das resultierende Feld sich als Grenzfall einer unendlich großen Zahl an Streuzentren ergibt:

$$E e^{i\theta} = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_n E_k e^{i\theta_k}. \quad 2.30$$

$E_k$  und  $\theta_k$  sind die zufällig verteilten Feldamplituden und Phasen. Die Entstehung von Speckle wird in Abbildung 5 vereinfacht dargestellt. Das resultierende elektrische Feld lässt sich nun durch Amplitude  $E$  und Phase  $\theta$ , seinen Real- und Imaginärteil, oder auch durch seine Intensität  $I \propto E$  und seine Phase ausdrücken. Für jede dieser Größen ergibt sich eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, deren Mittelwert und Standardabweichung den Speckle-Kontrast bestimmen.



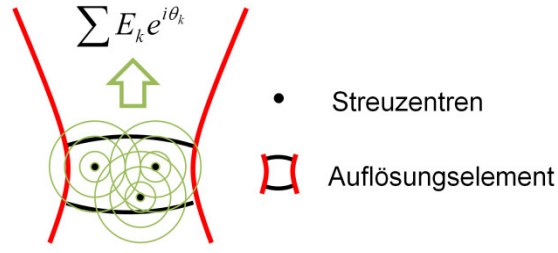


Abbildung 5. Schematische Darstellung der Entstehung von Speckle. Das optische Auflösungselement ist vom transversalen Strahlprofil und der axialen Auflösung begrenzt. Innerhalb dieses Auflösungselements befinden sich mehrere Streuzentren. Das zurückgestreute Feld ist die Überlagerung der von den Streuzentren zurückgestreuten Felder, und weist somit je nach Konfiguration von elektrischem Feld und Streuzentren statistische Intensitätsschwankungen auf.

Für die Amplitude des elektrischen Feldes  $E$  ergibt sich eine Rayleigh-Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion [42]:

$$p(E) = \frac{\langle E \rangle}{\sigma_p^2} e^{-\frac{\langle E \rangle}{\sigma_p^2}} \quad 2.31$$

wobei  $\langle E \rangle$  der Mittelwert der Feldamplitude und  $\sigma_p$  ein freier Parameter ist, der zur Standardabweichung der Feldamplitude proportional ist (aber nicht gleich der Standardabweichung ist!). Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion ist auf 1 normiert, so dass  $p(E)$  die Wahrscheinlichkeit angibt, dass das zurückgestreute Feld die Amplitude  $E$  besitzt. Für das zur Intensität proportionale Quadrat des Felds ergibt sich eine exponentielle Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion,

$$p(I) = \frac{1}{\langle I \rangle} e^{-\frac{I}{\langle I \rangle}}. \quad 2.32$$

Aus beiden Dichtefunktionen lässt sich nun im Prinzip direkt der Speckle-Kontrast berechnen. Für OCT muss allerdings erst genau untersucht werden, welche Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion das specklebehaftete Signal nun beschreibt. Aus den vorherigen Abschnitten ist bekannt, dass das OCT Signal proportional zur Wurzel der Intensität aus dem Probenarm ist. Daher ist das OCT Signal proportional zur Amplitude des elektrischen Feldes aus dem Probenarm. Wird das OCT Bild direkt durch die Amplitude des Signals nach der Fouriertransformation dargestellt, ist der Speckle-Kontrast dann durch die Rayleigh-Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion gegeben als:

$$C_{\text{Amplitude}} = C_{\text{Rayleigh}} = \sqrt{\frac{4}{\pi} - 1} \approx 0,52. \quad 2.33$$

Wird hingegen das Signal quadriert, damit das Bild proportional zur Intensität bzw. Leistung der Sample-Arm Reflektion ist, so wird der Speckle-Kontrast gleich 1:

$$C_{\text{Intensität}} = C_{\text{Exponentiell}} = 1. \quad 2.34$$

Wie beschrieben gelten beide Formeln für polarisiertes Licht, die Polarisation von Proben- und Referenzarm muss also gleich sein. Werden hingegen alle Polarisationszustände erlaubt, erge-

ben sich zwei Random Walks, da orthogonale Polarisationszustände nicht interferieren. Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion für die Intensität ist dann interessanterweise wieder eine Rayleigh Funktion, welche mit  $C_{\text{Intensität}} \approx 0,72$  eine um den Faktor Wurzel zwei geringeren Speckle-Kontrast als die exponentielle Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion aufweist [40].

Verkompliziert wird die Bestimmung des Speckle-Kontrasts nun noch durch fünf weitere Tatsachen: Erstens besteht das Bild nicht nur aus Signal, sondern zu großen Teilen aus dem Rauschhintergrund, welcher durch den Referenzarmterm hervorgerufen wird. Zweitens werden OCT Bilder so gut wie immer auf einer logarithmischen Skala dargestellt. Drittens wird der Dynamikbereich dieser Bilder üblicherweise begrenzt. Viertens wird die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion durch die begrenzte optische Apertur, d.h. die begrenzte optische Auflösung verändert [43]. Fünftens gelten obige Formeln nur für Bereiche gleicher mittlerer Reflektivität, die gesamte Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion für das Bild ist dann die Summe aller Teilfunktionen der verschiedenen Bildbereiche. Selbst bei einer homogenen OCT Probe ändert sich diese über das Bild hinweg, da sich die Rückkoppleffizienz und der Roll-off über die axiale Position hinweg ändern. All dies hat zur Folge, dass der direkt aus OCT Bilder gewonnenen Speckle-Kontrast normalerweise weder gleich 0,52 noch gleich 1 ist. Die teilweise geäußerte Meinung, dass der Speckle-Kontrast in allen kohärenten Bildgebungsverfahren, also auch OCT, gleich eins ist, ist also wegen Gleichung 2.33 im Allgemeinen falsch, und wegen obigen Argumenten auch im Speziellen nicht richtig. Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion des Gesamtbildes ist im allgemeinen weder exponentiell noch Rayleigh-förmig, sondern irgendwo dazwischen.

Speckle verringert die subjektiv wahrgenommene Bildqualität dramatisch, da an sich homogene Strukturen nicht mehr als homogen wahrgenommen werden. Da die Speckle ungefähr so groß wie die Auflösung sind, verschlechtern specklebehaftete Bilder außerdem die Erkennbarkeit von feinen Bilddetails. Insgesamt erschwert das Speckle-Muster die korrekte Interpretation von OCT Bildern. Deswegen wurden eine Vielzahl von Verfahren entwickelt, um den Speckle-Kontrast zu reduzieren. Da Speckle allerdings direkt die physikalische Entstehungsweise der OCT Bildinformation widerspiegelt, hat die Vermeidung von Speckle letztendlich hauptsächlich das Ziel, die subjektiv empfundene Bildqualität zu verbessern. Interessanterweise wird dabei generell verringertes Speckle-Rauschen subjektiv als sehr wichtig empfunden [44], auch wenn die Speckle-Reduktion auf Kosten anderer Parameter wie der transversalen Auflösung erreicht wird. Speckle-Reduktionsverfahren gliedern sich in Hardware- und Software-basierte Verfahren, wobei auf letztere im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden soll. Die verschiedenen Hardware-basierten Verfahren sind im Detail in Abschnitt 4.2 beschrieben. Alle diese Verfahren beruhen darauf, verschiedene Speckle-Muster zu mitteln, um die Standardabweichung der Bildhelligkeit zu verringern. Eine Variation des Speckle-Musters muss dabei durch eine Rekonfiguration der Streuzentren des elektrischen Felds im Probenarm erfolgen. Eine Änderung im Referenzarm kann bis auf mögliche Polarisierungseffekte das Speckle-Muster nicht beeinflussen. Wichtig ist auch, dass die verschiedenen OCT Signale inkohärent gemittelt werden, d.h. ohne dass die Phase des elektrischen Feldes berücksichtigt wird. Bei kohärenter Mittelung verschiedener Speckle-Muster sinkt die Signalstärke, da die verschiedenen Speckle-Pattern unterschiedliche Phasen aufweisen [45].

Das Speckle-Muster erhält bei allen der Bildqualität abträglichen Eigenschaften aber auch nützliche Informationen über die Probe. Die wichtigste Anwendung ist hierbei die Bestimmung des Blutflusses mithilfe von Speckle-Varianz Methoden, wie sie in Abschnitt 4.1 beschrieben sind. Abschließend sei angemerkt, dass die vorgestellten Kenngrößen wie Sensitivität, Speckle-Kontrast und Auflösung eine Einschätzung der erreichbaren Bildqualität erlauben. Dennoch sollte beachtet werden, dass die Bildqualität natürlich immer dem subjektiven Empfinden des jeweiligen Betrachters unterliegt. So kann beispielsweise die verwendete Farbskala einen erheblichen Einfluss auf die Unterscheidbarkeit feiner Details oder großer Kontraste haben, und das obwohl die Visualisierung des Bildes natürlich völlig unabhängig von den physikalischen Eigenschaften des OCT Systems ist. Darüber hinaus spielen auch andere Aspekte wie die optischen Eigenschaften der jeweiligen Probe oder die Mitarbeit des Patienten eine Rolle für die Qualität der OCT Aufnahme. Deshalb können auch scheinbar weniger wichtige Aspekte wie ein ergonomisches Design des Patienteninterfaces maßgeblichen Einfluss auf die mittlere Güte der durchgeführten OCT Scans haben.

## 2.2 Optische Bildgebung am hinteren Augenabschnitt

### 2.2.1 Optische Eigenschaften des Auges

Zum Verständnis der optischen Untersuchungsmethoden des Auges ist eine Kenntnis von dessen Eigenschaften unabdinglich. Der fast kugelförmige menschliche Augapfel kann in zwei Teile gegliedert werden, den vorderen und den hinteren Augenabschnitt. Diese sind nicht nur räumlich getrennt, sondern erfüllen auch unterschiedliche Funktionen: Der vordere Augenabschnitt mit Hornhaut (Cornea), Regenbogenhaut (Iris) und Linse bricht die einfallenden Lichtstrahlen so, dass Sie auf die Netzhaut im hinteren Augenabschnitt fokussiert werden. Das einfallende Licht wird dann von den Photorezeptoren (Stäbchen und Zäpfchen) in elektrische Signale umgewandelt, welche bereits in den verschiedenen Schichten der Netzhaut vorverarbeitet werden, bevor Sie über den Sehnerv ans Gehirn weitergeleitet werden. Abbildung 6 zeigt schematisch den Aufbau des menschlichen Auges [46, 47]. Die höchste Dichte an Photorezeptoren und damit der Ort des schärfsten Sehens liegt in der Mitte der Makula, der Fovea Centralis [48]. Diese liegt nicht direkt auf der optischen Symmetrieachse des vorderen Auges, sondern um  $5^\circ$  temporal versetzt (zur Bezeichnung der Richtungsangaben im Auge siehe Abbildung 6 und Abbildung 7). Der Austrittsbereich des Sehnervs wird als Papille bezeichnet und liegt ca.  $15^\circ$  nasal von der Fovea. Hier gibt es keine Photorezeptoren, weshalb dieser Bereich auch als blinder Fleck bezeichnet wird. Die Nodalpunkte (Knotenpunkte) des Auges sind wie bei allen anderen Optiken so definiert, dass ein Strahl, welcher vor Eintritt ins Auge auf den objektseitigen Nodalpunkt zeigt, beim Austritt unter gleichem Winkel aus dem bildseitigen Nodalpunkt austritt [49]. Der objekt- und bildseitige Nodalpunkt liegt beim menschlichen Auge nah beieinander in der Nähe der hinteren Oberfläche der Linse. Der Abstand zur Netzhaut beträgt ca. 17mm, so dass Einfallswinkel in Näherung in Distanz auf der Netzhaut umgerechnet werden können (Abbildung 7).

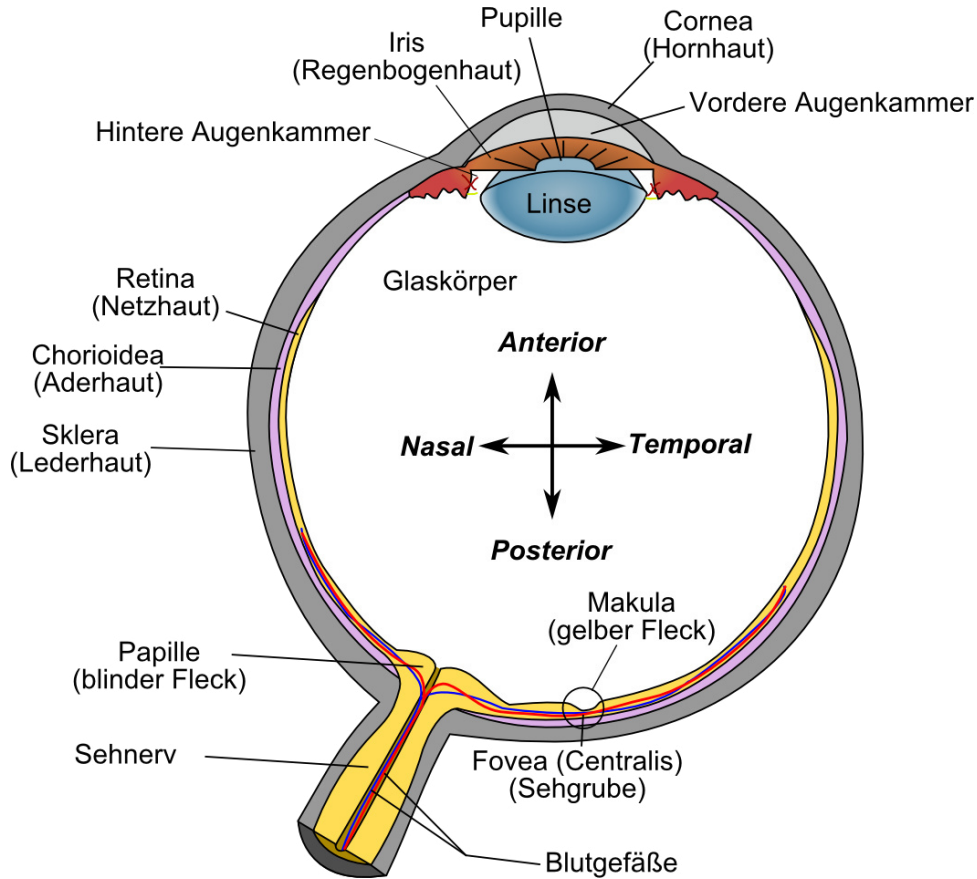


Abbildung 6. Aufbau des menschlichen Auges. Es ist ein transversaler Schnitt des rechten Auges gezeigt, von oben (superior) gesehen, der Sehnerv zeigt also in nasale Richtung. Die in der Augenheilkunde üblichen Richtungsangaben sind in der Mitte des Augapfels dargestellt. Der vordere Augenabschnitt umfasst Cornea, Iris, Pupille und die beiden Augenkammer, während sich im hinteren Augenabschnitt Retina, Chorioidea und Sklera befinden. Sehnerv und Blutgefäße treten an der Papille aus, die Fovea Centralis als Ort des schärfsten Sehens liegt in der Mitte der Makula. In Klammern sind übliche deutsche Bezeichnungen angegeben. Diese Abbildung beruht auf einer Vorlage aus den Wikimedia Commons[47].

Die optischen Aberrationen des vorderen Augenabschnitts und damit die Abbildungsqualität auf der Netzhaut variieren stark von Person zu Person. Dies beeinflusst nicht nur die subjektiv empfundene Sehqualität der jeweiligen Person, sondern natürlich auch die erreichbare transversale Auflösung von Geräten, welche die Netzhaut abbilden.

Bei einem idealen, aberrationsfreien Auge kann die transversale Auflösung über das Rayleigh Kriterium in Abhängigkeit vom Pupillendurchmesser  $D$  abgeschätzt werden:

$$\Delta x = \theta_{min} l = \frac{1,22 \lambda}{D} l = \frac{\lambda=1060nm, l=17mm}{D[mm]} \frac{21,8}{D[mm]} \mu m. \quad 2.35$$

Im Falle von Scanning Laser Bildgebung wie OCT kann für ein aberrationsfreies Auge die Spotgröße auf der Retina mit Gleichung 2.1 durch den Durchmesser der Strahltaile  $2w_0$  des Gauß'schen Bündels abgeschätzt werden:

$$\Delta x = 2w_0 = \frac{2 \lambda f}{\pi w_B} = \frac{4 \lambda f}{\pi D_B} = \frac{\lambda=1060nm, f=17mm}{D_B[mm]} \frac{22,9}{D_B[mm]} \mu m. \quad 2.36$$

wobei  $w_B, D_B$  Strahlradius und Durchmesser des Bündels auf der Cornea sind, bei dem die Intensität auf  $1/e^2$  der Maximalintensität abgefallen ist. Es wurde dabei angenommen, dass das Bündel nicht von der Pupille abgeschnitten wird.

Der Pupillendurchmesser kann sich an helle und dunkle Umgebung anpassen. Die Einstellbreite zwischen 1,5mm und 8mm nimmt mit dem Alter ab [48]. Theoretisch ließen sich bei voller Ausnutzung des Pupillendurchmessers transversale Auflösungen von wenigen Mikrometern erreichen. Aufgrund allgemein vorhandener Aberrationen wird das Optimum der Auflösung aber schon bei kleinerem Pupillen/Strahldurchmesser erreicht. Auch dieser Auflösungs-optimale Pupillendurchmesser unterliegt starken individuellen Schwankungen. In einer Studie mit 15 Probanden lag der optimale Pupillendurchmesser für die transversale Auflösung im Mittel bei 2,46mm [50]. Biologisches Gewebe wie die Netzhaut reflektiert Licht nicht spekulär, sondern diffus. Es wird also auch Licht in Richtungen gestreut, die nicht innerhalb des Einfallskegels des beleuchtenden Strahls liegen. Daher steigt die aufgesammelte Lichtmenge mit der numerischen Apertur des abtastenden Strahls, da durch dessen größeren Einfallskegel bereits ein größerer Streuwinkelbereich abgedeckt wird. Die Reflektion der Retina folgt dabei dem Lambert'schen Gesetz für einen idealen diffusen Reflektor [51]. Daher gibt es ein weiteres Optimum für den Pupillendurchmesser, welcher die auf dem Rückweg wieder aufgesammelte Intensität maximiert. In [50] wurde die aufgesammelte Intensität bei einem durchschnittlichen Pupillendurchmesser von 4,9mm maximiert.

Die Aberrationen des Auges lassen sich durch adaptive Optik korrigieren, so dass beugungsbegrenzte Auflösung auch bei sehr großen Strahl bzw. Pupillendurchmessern möglich ist. Hierdurch lassen sich transversale Auflösungen von wenigen Mikrometern erreichen, so dass die einzelnen Stäbchen und Zapfen visualisiert werden können. Dies funktioniert sowohl für konventionelle Beleuchtung [52], als auch für Scanning-Laser Ophthalmoskope [53] und natürlich auch OCT [54].

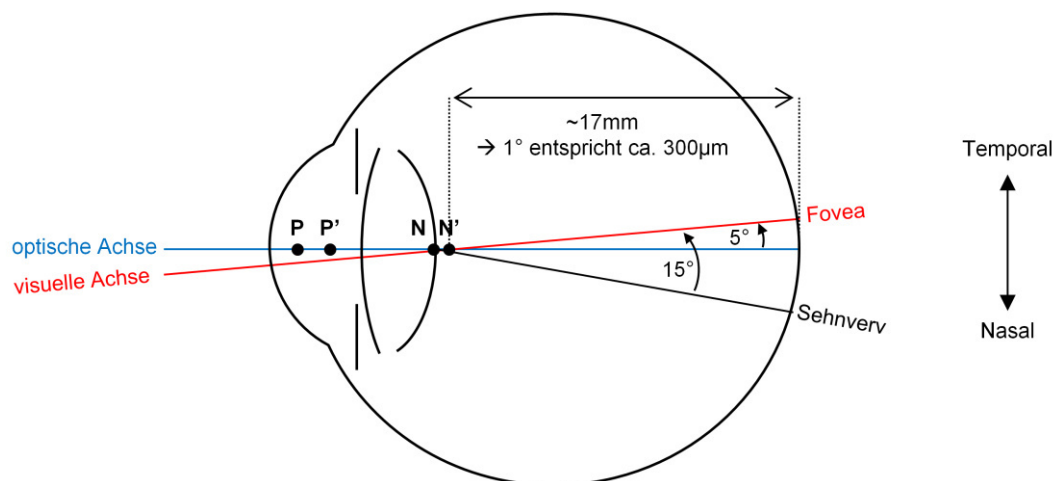


Abbildung 7. Ausgezeichnete Punkte des Auges. Die Hauptebenen laufen durch die objekt- und bildseitigen Hauptpunkte  $P, P'$ , welche vor der Linse liegen. Die optische Achse hat einen Winkel von  $5^\circ$  zur visuellen Achse, welche durch den objektseitigen Nodalpunkt  $N$  und die Fovea läuft. Da der objektseitige Nodalpunkt ca. 17mm von der Fovea entfernt liegt, entspricht  $1^\circ$  Sehswinkel einer Auslenkung auf der Retina von ca.  $300\mu\text{m}$ . Der Sehnerv liegt ca.  $15^\circ$  von der Fovea entfernt auf der nasalen Seite des Auges (hier wieder rechtes Auge im Schnitt von oben).

### 2.2.2 Spektrale Eigenschaften

Für die optische Diagnose des hinteren Augenabschnitts muss Licht das Auge zweimal durchqueren. Hierbei wird es durch Absorption abgeschwächt, welche den nutzbaren Wellenlängenbereich einschränkt. Im Wesentlichen folgt der spektrale Absorptionsverlauf der Wasserabsorption, da der Großteil der optischen Weglänge im Glaskörper liegt, welcher hauptsächlich aus Wasser besteht [46]. Letztendlich lässt sich ein relativ großer Bereich vom sichtbaren Spektralbereich bis hin zu etwas über 1100nm nutzen.

Die Streuung in biologischem Gewebe nimmt dabei mit zunehmender Wellenlänge ab, so dass für die OCT generell Wellenlängen im nahen infraroten Spektralbereich verwendet werden. Kommerzielle OCT Geräte für den hinteren Augenabschnitt basieren so gut wie alle auf der SD-OCT Technik und arbeiten bei einer Zentralwellenlänge um 840nm. Bei dieser Wellenlänge können noch Silizium basierte Detektorarrays verwendet werden, während bei noch höheren Wellenlängen auf andere Halbleitermaterialien wie Indium-Galliumarsenid ausgewichen werden muss. Diese sind deutlich teurer als ihre Silizium Pendanten, was ihren kommerziellen Einsatz in den Detektorarrays einschränkt. Dies fällt allerdings bei den für SS-OCT nötigen Photodetektoren nicht so stark ins Gewicht, da für SS-OCT nur ein bis zwei Photodioden und keine Arrays benötigt werden. Durch die erheblich niedrigeren Kosten für die Detektion sind Zentralwellenlängen um 1060nm deshalb für SS-OCT prädestiniert. Diese längere Wellenlänge hat eine Reihe potentieller Vorteile gegenüber den bisher meist verwendeten 840nm. Aufgrund der geringeren Streuung wird die Signalstärke aus tieferen Gewebeschichten wie der Chorioidea erhöht [55-57]. Gleichzeitig liegt der Nulldurchgang der Wasserdispersion bei ca. 1000nm, wodurch die Degradation der axialen Auflösung mit der Probentiefe verringert wird [56]. Allerdings ist auch der Kontrast zwischen den retinalen Schichten anders als um 840nm [57], und eine gute Darstellung der Chorioidea kann auch bei 840nm erfolgen [58]. Ob sich letztlich 840nm oder 1060nm durchsetzen oder weiter nebeneinander koexistieren werden ist derzeit unklar [58].

Der hintere Augenabschnitt enthält auch Fluorophore, bei Anregung mit relativ kurzen Wellenlängen von 300nm-600nm wird Strahlung im Bereich von 480nm-800nm emittiert [59]. Anregungs- und Emissionsmaxima liegen bei 510nm und 630nm [60]. Der Hauptbeitrag kommt dabei von Lipofuszin [61], einem natürlichen Stoffwechselprodukt der Retina. Dessen übermäßige Akkumulation beeinflusst vermutlich viele Krankheiten des hinteren Augenabschnitts [59].

### 2.2.3 Aufbau und Eigenschaften des hinteren Augenabschnitts

Der hintere Augenabschnitt ist für die Detektion und Vorverarbeitung des einfallenden Lichts zuständig. Vom Glaskörper aus trifft das Licht dabei auf die Retina, wo es größtenteils absorbiert wird. Die Blutversorgung der Retina erfolgt größtenteils durch die Aderhaut (Chorioidea), welche allerdings eine größere Blutmenge als für die Nährstoffversorgung nötig aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Chorioidea auch dazu dient, die Temperatur der Netzhaut zu regulieren [46]. Unter der Chorioidea liegt die Lederhaut (Sklera). Während mit konventioneller Netzhautuntersuchung im sichtbaren Spektralbereich im Wesentlichen die Netzhaut sichtbar gemacht wird (siehe nächster Abschnitt), kann die OCT die retinale und chorioideale

Struktur auflösen (Abbildung 8). Die OCT-Aufnahmen geben erstmals einen hochauflösenden Einblick in die Schichtstruktur der Netzhaut im lebenden Auge, welche vorher nur ex-vivo mit histologischen Methoden wie der Mikroskopie von dünnen Gewebeproben untersuchbar war. Der Kontrastmechanismus von OCT und diesen etablierteren Methoden wie der Mikroskopie ist unterschiedlich, so dass die erkennbaren Schichten im OCT Bild dem bekannten Aufbau der Netzhaut zugeordnet werden müssen.

Zurzeit gibt es eine Debatte, ob die für gewöhnlich mit IS/OS bezeichnete Schicht wirklich die Grenze zwischen den Innen- und Außensegmenten der Photorezeptoren ist [62]. Das OCT Signal ist dabei von der Mikrostruktur der jeweiligen Schicht abhängig. Die Vertiefung der Fovea Centralis verursacht beispielsweise einen schrägen Verlauf der Axone der Zapfen, so dass das Licht hier unter einem anderen Winkel zurückgestreut wird (Henle's Faserschicht) [63].

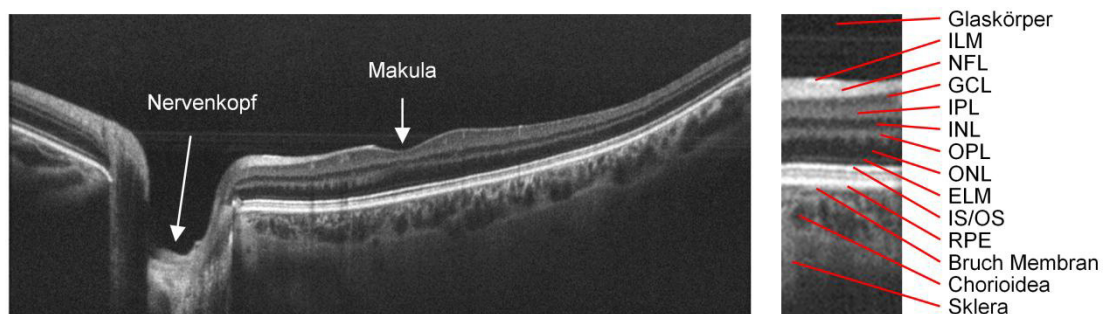


Abbildung 8. OCT Aufnahme, in welcher die verschiedenen Schichten der Netzhaut gekennzeichnet sind. Auch im deutschsprachigen Raum haben sich hierfür die folgenden englischen Begriffe und deren Abkürzungen durchgesetzt: ILM: Internal Limiting Membrane, NFL: Nerve Fiber Layer, GCL: Ganglion Cell Layer, IPL: Inner Plexiform Layer, INL: Inner Nuclear Layer, OPL: Outer Plexiform Layer, ONL: Outer Nuclear Layer, ELM: External Limiting Membrane, IS/OS: Inner/Outer Segment Junction, RPE: Retinal Pigment Epithelium [64].

### 2.2.4 Klassische bildgebende Verfahren

Vor der Entwicklung der modernen Augenheilkunde war der Ursprung der schwarzen Farbe der Pupille unklar, da bei der Histologie des Auges hauptsächlich normal gefärbtes Gewebe gefunden wurde. Selbst mit Hilfsmitteln wie Kerzen konnte der Augenhintergrund nicht erkannt werden, die Pupille blieb schwarz [65, 66]. Hermann von Helmholtz erkannte den Ursprung der schwarzen Pupille und brachte so Licht ins Dunkel des Augapfels:

*„Daraus folgt, dass wir ohne besondere Hilfsmittel nichts von der beleuchteten Stelle der Retina sehen können, weil wir unser Auge nicht in die Richtung des zurückkommenden Lichtes bringen können, ohne gleichzeitig das einfallende gänzlich abzuschneiden. Zu unserer Pupille kann aus der Tiefe des fremden Auges kein Licht zurückkehren, welches nicht von ihr ausgegangen ist. Und da für gewöhnlich keines von ihr ausgeht, so sieht sie in dem Dunkel des fremden Auges nur den Widerschein ihrer eigenen Schwärze; nur diejenige Netzhautstelle wird ihr sichtbar, auf welcher ihr eigenes dunkles Bild sich abbildet.“* (Helmholtz, Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge, 1851 [1]).



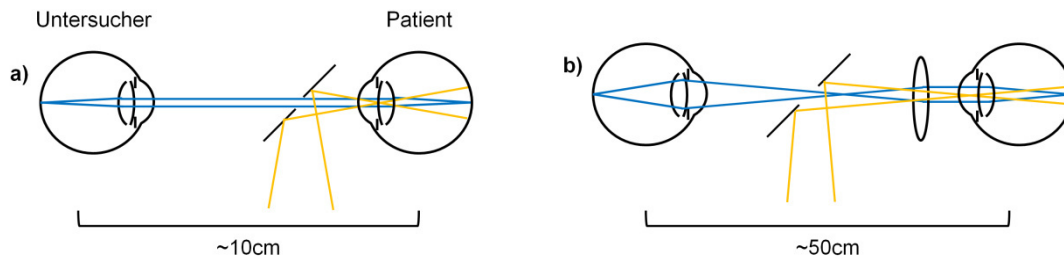


Abbildung 9. a) Helmholtz'scher Augenspiegel (direkte Ophthalmoskopie). b) Indirekte Ophthalmoskopie. Der Beleuchtungsstrahlengang ist gelb eingezeichnet, der Beobachtungsstrahlengang blau. Schematik der Darstellung nach [67]. Der Beleuchtungsstrahl wird über einen Spiegel ins Auge projiziert. In der Mitte des Spiegels befindet sich ein Loch, durch welches der Beobachtungsstrahlengang läuft.

Der von Helmholtz entwickelte Augenspiegel revolutionierte die Diagnostik am Auge, und basiert auf einem einfachen optischen Aufbau, welcher in Abbildung 9 dargestellt ist. Beim Helmholtz'schen Augenspiegel wird das vom Patienten zurückkommende Licht von dessen eigener Linse ins Unendliche abgebildet, sodass der Untersucher ebenfalls mit auf unendlich gestellter Akkommodation dessen Netzhaut beobachten kann. Um Fehlsichtigkeit von Untersucher oder Patient auszugleichen, können Korrekturlinsen zwischengeschaltet werden. Die Beobachtung des Patientenauges mit dem Augenspiegel ist immer noch weitverbreitet und wird als direkte Ophthalmoskopie bezeichnet. Da die Ein- und Austrittspupillen des optischen Systems nicht überlappen und die Brennweiten bis auf die Korrekturlinsen konstant sind, kann nur ein relativ kleiner Teil der Netzhaut bei konstanter Vergrößerung (ca. 15x [68]) beobachtet werden. Die indirekte Ophthalmoskopie erzeugt mit einer zusätzlichen Linse zunächst ein reelles, vergrößertes Zwischenbild der Netzhaut, welches anschließend vom Untersucher betrachtet wird. Da der Untersucher auf dieses Zwischenbild akkommodieren muss, ist der Abstand zum Patienten größer als bei der direkten Ophthalmoskopie.

Die direkte Beobachtung der Netzhaut durch den Beobachter eignet sich natürlich nicht dazu, ein Bild der Netzhaut abzuspeichern und später wieder aufzurufen. Anstelle des Auges des Untersuchers kann aber natürlich auch eine Kamera mit entsprechender Optik gebracht werden. Diese Funduskameras haben außerdem den Vorteil einer stark beschränkten Belichtungszeit, während dieser kann eine höhere optische Leistung aufs Auge gegeben werden. Dies erlaubt eine hochqualitative Aufnahme über einen großen Bereich der Netzhaut. Eine Herausforderung in der Auslegung des Abbildungssystems besteht darin, die Strahlengänge von Beleuchtung und Detektion so zu konstruieren, dass nur Licht von der Netzhaut, und keine Reflektionen von anderen Oberflächen in die Sensorebene gelangen. Da nur relativ wenig Licht von der Netzhaut zurück gestreut wird, können auch kleine Reflektionen sehr störend auffallen. Gleichzeitig muss die Netzhaut aber über einen großen Bereich möglichst uniform beleuchtet werden. Besonders die Reflektion von der Cornea ist hier problematisch, so dass üblicherweise die Beleuchtung ringförmig erfolgt [69]. Die Beobachtungsstrahlen laufen dann durch das unbeleuchtete Zentrum des Rings. Diese Separation wird mit größerem Blickfeld immer schwerer, da sowohl Beleuchtung als auch Detektionsstrahlen durch die Pupille laufen müssen. Typischerweise werden mit Funduskameras daher Blickfelder von 45° erreicht [70], wobei das Blickfeld üblicherweise vom Nodalpunkt aus gemessen wird und in Grad angegeben wird. Blickfelder von größer als



50° bis 60° werden üblicherweise als Weitfeld-Aufnahmen bezeichnet [68]. Mit Objektiven, welche direkt auf die Cornea aufgesetzt werden (Kontaktglas), können sehr große Blickfelder erreicht werden, welche bis über den Äquator des Auges reichen [71]. Diese Verfahren sind aufgrund des Kontaktes mit dem Auge für den Patienten allerdings unangenehm.

Eine Möglichkeit, den Beleuchtungs- vom Detektionsstrahlengang zu trennen und damit das Blickfeld zu vergrößern ist die transsklerale Illumination. Dabei wird das hintere Auge durch die weiße Sklera hindurch beleuchtet, und die ganze Pupille steht für die Detektionsstrahlen zur Verfügung [72]. Hierdurch wurden mit einem Kontaktglas sehr weite Blickfelder von bis zu 130° erreicht [73].

### 2.2.5 Neuere bildgebende Verfahren

Ein anderer Weg, um die Überlagerung und Sättigung des Bildes mit unerwünschten Reflektionen zu unterdrücken, ist die konfokale Detektion. Hierzu wird die Netzhaut transversal mit einem (üblicherweise Gauß'schen) Bündel abgetastet, Beleuchtungs- und Detektionsweg sind also im Auge gleich, siehe Abbildung 10. Vor dem Detektor wird jedoch eine konfokale Blende platziert, welche das zurückgestreute Licht von außerhalb des Fokaltvolumens unterdrückt [74]. Dieses sogenannte Scanning Laser Ophthalmoskop (SLO) erhöht gegenüber der normalen Fundusphotographie auch den Kontrast des Bildes, da multiple Streuung unterdrückt wird. Optische Kohärenztomographie kann im Prinzip als Weiterentwicklung des SLOs verstanden werden, bei der 3D statt 2D Bilddaten generiert werden.

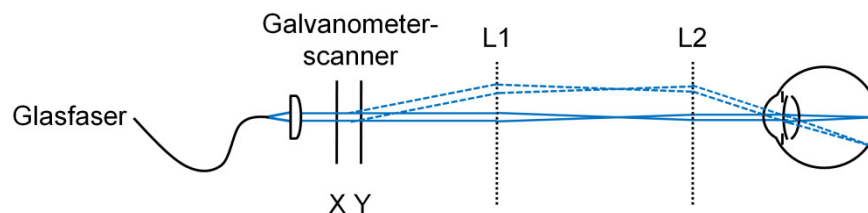


Abbildung 10. Typischer Aufbau eines Glasfaser-basierten konfokalen Netzhautscanners. Beleuchtungs- und Detektionsstrahlengang sind identisch, das Glasfaserende fungiert als konfokale Blende. Es sind zwei Strahlengänge eingezeichnet (blaue durchgezogene und gestrichelte Linien), welche zwei verschiedenen Positionen des Galvanometerscanners entsprechen. Der Galvanometerscanner besteht hier aus zwei Elementen (X,Y), welche den Strahl in zueinander orthogonale Richtungen ablenken können. Der Drehpunkt des Scanners wird über zwei Relay-Linsen (L1, L2) in die Nähe der Pupille des Auges abgebildet.

Da Beleuchtungs- und Detektionsweg im Auge gleich sind, steht die ganze Pupillenöffnung zur Verfügung. Hierdurch können mit SLOs auch bei kleiner Pupille sehr große Blickfelder von bis 100° bis 120° erreicht werden [75-77]. Diese ultra-Weitfeld Bildgebung liefert einen schnellen Überblick über große Teile der Retina, was insbesondere für Screening-Anwendungen interessant ist, z.B. bei Vorsorgeuntersuchungen der diabetischen Retinopathie [78].

Ein potentieller Nachteil der SLOs gegenüber den Funduskameras ist die Verwendung von nur einer Wellenlänge, wodurch die spektrale Information verloren geht. Neuere Geräte beleuchten die Netzhaut deswegen teilweise mit mehreren Wellenlängen, um aus den verschiedenen Farbkanälen dann ein Falschfarbbild der Netzhaut zu erzeugen. Die erhaltene Farbinforma-

tion ist dann zwar nicht äquivalent zu einer Farbaufnahme mit Weißlichtbeleuchtung, liefert aber zusätzliche diagnostische Informationen, da die verschiedenen Wellenlängen unterschiedlich gestreut werden.

Neben der reinen Intensitätsinformation lassen sich mit optischer Bildgebung auch weitere Eigenschaften des streuenden Gewebes charakterisieren. Alles, was über die reine Intensität hinausgeht, wird dabei als funktionale Bildgebung bezeichnet. Die wichtigste funktionale Bildgebungsmodalität ist dabei die Fluoreszenzangiographie, bei der ein fluoreszierendes Kontrastmittel in die Blutbahn des Patienten gebracht wird. Bei Anregung mit einer bestimmten Wellenlänge und Detektion bei der Fluoreszenzwellenlänge des Kontrastmittels wird dann hauptsächlich Blut sichtbar. Die beiden wichtigsten Kontrastmittel sind Indocyaningrün (ICG) und Fluorescein (FA). Anregungs- und Emissionswellenlänge sind bei ICG größer als bei FA, so dass aufgrund der mit der Wellenlänge abnehmenden Streuung ICG tiefer ins Gewebe eindringen kann. ICG Angiographie kann daher auch zur Darstellung des Blutflusses in der Aderhaut eingesetzt werden [46]. Bei der Fluoreszenzangiographie wird üblicherweise nicht nur ein Bild ausgewertet, sondern der zeitliche Ablauf der Kontrastmittelverteilung nach dessen Injektion beobachtet. Der zeitliche Ablauf liefert dadurch mehr Informationen als ein stationäres Bild alleine.

Der Blutfluss kann auch mit Speckle-Varianz oder Doppler Methoden dargestellt werden. Das Speckle-Muster ist nur stationär, wenn sich Beleuchtung und Gewebe nicht ändern (siehe Abschnitt 2.1.7). Das Speckle-Muster bleibt also zumindest über kurze Zeitskalen an allen Stellen konstant, außer in den blutdurchströmten Adern. Durch Bildung von Differenz oder Standardabweichung/Varianz mehrerer Aufnahmen kann also der Blutfluss visualisiert werden [79, 80]. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die durch den Blutfluss induzierte Dopplerverschiebung des Lichts zu detektieren [81]. Bei den Doppler-Verfahren wird allerdings nur der Anteil des Flusses detektiert, welcher parallel zum einfallenden Strahl läuft. Sowohl Speckle-Varianz als auch Doppler Methoden haben den großen Vorteil, dass sie ohne Kontrastmittel auskommen und damit nicht invasiv sind. Der Nachteil besteht darin, dass nur fließendes Blut dargestellt werden kann, während mit Fluoreszenzmethoden neben dem zeitlichen Verlauf der Durchblutung beispielsweise auch Leckagen detektiert werden können. Sowohl Speckle-Varianz als auch Doppler Methoden sind natürlich auch mit OCT möglich, wodurch der Blutfluss auch dreidimensional dargestellt werden kann, wie z.B. in Abschnitt 4.1 gezeigt wird.

Eine weitere funktionale Erweiterung ist die polarisationssensitive Bildgebung, in welcher der Polarisationszustand des zurückgestreuten Lichts untersucht wird. Je nach Implementierung lassen sich durch Berechnung des Jones- bzw. des Stokes-Vektors Rückschlüsse auf die Polarisations-eigenschaften der Probe gewinnen [82, 83]. Während viele Gewebearten den Polarisationszustand des Lichts nicht ändern, gibt es im hinteren Augenabschnitt mehrere Schichten mit polarisationsändernden Eigenschaften: Die Nervenfaserschicht [84], Henle's Faserschicht und die Sklera sind doppelbrechend, das retinale Pigmentepithel depolarisierend [85]. Da das meiste Licht von der Nervenfaserschicht zurückgestreut wird, lässt sich aus einem zweidimensionalen Retardationsbild der Netzhaut auf die Dicke der Nervenfaserschicht schließen, was insbesondere in der Glaukomdiagnostik wichtig ist [86]. Ein Problem der polarisationssensitiven Methoden

ist, dass auch die Cornea doppelbrechend ist [87], wodurch die korneale Doppelbrechung für quantitative Analysen numerisch kompensiert werden muss.

Schließlich wird auch die in Abschnitt 2.2.2 beschriebene Autofluoreszenz des Augenhintergrundes zur funktionalen Bildgebung genutzt [61].

### 2.2.6 Weitfeld-OCT am Auge

Wie schon in den vorigen Abschnitten diskutiert, wurde bereits Weitfeld-Bildgebung am Auge mit einem Blickfeld von über  $120^\circ$  gezeigt. Die besondere Herausforderung bei Weitfeld-Verfahren besteht darin, den kompletten Bildbereich durch die relativ kleine Pupille des Auges abzubilden, und gleichzeitig hohe Bildqualität zu erreichen. Bei den (konfokalen) Scanning Laser Verfahren kann dadurch ein großes Blickfeld erreicht werden, dass der Schnittpunkt der Strahlen in die Pupille des Auges gelegt wird (siehe Abbildung 10). Sphärische Aberrationen führen aber dazu, dass die Strahlen aus verschiedenen Winkeln die optische Achse an unterschiedlichen Punkten kreuzen. Dadurch muss die Pupille größer als der Bündeldurchmesser sein, da nicht alle Strahlen durch das Zentrum der Pupille laufen können. Bei normalerweise herrschender positiver sphärischer Aberration kreuzen Strahlen, welche den Rand der Linse durchlaufen, die optische Achse bei einer kürzeren Entfernung von der Linse als paraxiale Strahlen. Das derzeit populärste Weitfeld-Bildgebungsgerät, das Optos Optomap SLO [75], setzt daher asphärische Spiegel anstelle der normalerweise verwendeten Linsen ein, um die sphärische Aberration zu korrigieren. Prinzipiell können sphärische Aberrationen natürlich immer durch geeignete Auslegung der abbildenden Optik minimiert werden.

Für die OCT gibt es nun aber mit dem begrenzten axialen Bildbereich einen weiteren Parameter, der für Weitfeld-Aufnahmen beachtet werden muss. Da die bisherigen Scanning-Laser nur zweidimensionale Bilder der Netzhaut erstellen, ist die optische Weglängendifferenz (Optical Pathlength Difference, OPD) zwischen zwei verschiedenen Netzhautpositionen ohne Einfluss auf die Bildqualität. In der OCT führt die OPD zwischen verschiedenen Positionen aber zu einer scheinbaren Krümmung der Netzhaut. Die OPD hängt dabei sowohl von der Optik des Systems, als auch von der Optik des Auges und der Sclerometrie ab. Zur Untersuchung dieses Sachverhalts wurde der Strahlengang im von uns verwendeten OCT System mithilfe einer Raytracing-Software (Winlens 3D) simuliert (Abbildung 11). Für ein Blickfeld von ca.  $60^\circ$  sind die sphärischen Aberrationen hier relativ gering. Auch die maximale optische Weglängendifferenz nach dem vorderen Augenabschnitt ist an der Stelle des Nodalpunkts relativ klein, und wird bei unserem optischen System mit  $\sim 0,1\text{mm}$  ungefähr dann minimal, wenn die einfallenden Strahlen auf den Nodalpunkt zeigen. Interessanterweise ist dann auch das Strahlprofil auf der Netzhaut besser als bei anderen Abständen von Objektiv und Auge (nicht gezeigt). Falls die OPD durch System und Auge vernachlässigt wird und die optischen Achsen von System und Auge übereinander liegen, hängt die gesamte OPD nur von der Sclerometrie ab. Diese hängt dann unter Vernachlässigung der Brechung am Auge nur vom Abstand zwischen letzter Linse des Systems („Objektiv“) und Auge ab, wie in Abbildung 11c gezeigt wird. Der Drehpunkt des Strahls liegt bei allen Scanverfahren immer vor dem Mittelpunkt des Auges, welches hier in guter Näherung als kugelförmig angenommen wird. Dadurch haben die Grenzen des OCT Bild-

bereichs einen anderen Radius als die Netzhaut. Wenn der Drehpunkt in den Nodalpunkt gelegt wird (grün) liegt somit ein größerer Teil der Netzhaut im OCT Bildbereich wie wenn der Drehpunkt in die Pupille gelegt wird (rot). Die Netzhaut erscheint also bei kürzerem Abstand zwischen Objektiv und Auge in der OCT Aufnahme flacher als bei größerem Abstand [88]. Die echte Augenform kann dann durch eine Koordinatentransformation von den polaren Scankoordinaten in kartesische Koordinaten abgeschätzt werden [89].

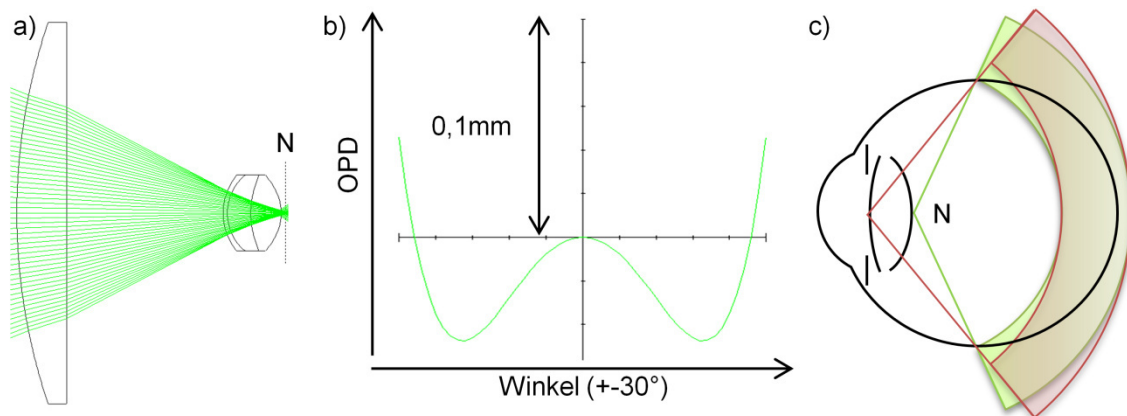


Abbildung 11. a) Ray-Tracing Simulation des Strahlverlaufs im vorderen Auge. Der Abstand zwischen Linse und Auge ist so eingestellt, dass die paraxialen Strahlen auf den Nodalpunkt N zeigen („Justage auf den Nodalpunkt“). b) Dann ist die optische Weglängendifferenz (Optical Path Length Difference, OPD) zwischen den verschiedenen Strahlen am Nodalpunkt relativ klein, und kann gegenüber der durch die Scangeometrie verursachten OPD für große Blickfelder vernachlässigt werden. c) Visualisierung der Scangeometrie, wenn die einfallenden Strahlen auf die Pupille zeigen (rot) und auf den Nodalpunkt zeigen (grün). Die durch die Optik verursachte OPD wurde vernachlässigt, die scheinbare Krümmung der Netzhaut wird dann alleine durch die Scangeometrie verursacht. Der OCT Bildbereich hängt vom Drehpunkt der Strahlen ab (rote und grüne Flächen). Im Falle der Justage auf den Nodalpunkt ist die scheinbare Krümmung der Netzhaut kleiner als bei Justage auf die Pupille, da der Drehpunkt des Strahls näher an der Mitte des Auges liegt, der Scanbereich schmiegt sich enger an die Form des Auges an. Bei gleichem axialen Bildbereich kann mit Justage auf den Nodalpunkt also ein größeres Blickfeld aufgenommen werden, solange die Strahlen noch die Pupille passieren.

### 2.3 Schnell Wellenlängen-abstimmbare Lichtquellen

Eine hohe Aufnahmegeschwindigkeit ist für viele OCT-Anwendungen vorteilhaft, da in gleicher Zeit mehr Daten aufgenommen werden. Bei der OCT an der Retina ist beispielsweise die Aufnahmezeit durch unfreiwillige Augenbewegungen wie Sakkaden auf wenige Sekunden limitiert. Dies beschränkt langsamere Geräte auf relativ geringe Datenmengen, wodurch nur ein kleiner Bereich dreidimensional dicht abgetastet werden kann. Auch funktionale Verfahren profitieren von größerer Aufnahmegeschwindigkeit, da beispielsweise für Speckle-Varianz Methoden an jeder Stelle mehrere Aufnahmen gemacht werden müssen.

In der Swept-Source-OCT ist die Aufnahmegeschwindigkeit durch die Wellenlängen-Abstimmrate der Lichtquelle begrenzt, welche meist ein Laser ist. Ein einfaches Modell eines Wellenlängen-abstimmbaren Lasers besteht aus vier Komponenten: Verstärkungs-Medium, abstimmbarer Filter, Auskoppler und optischer Weg zwischen den Komponenten, welcher die

Resonatorlänge bestimmt. Zum Abstimmen der Emissionswellenlänge wird der Filter auf eine neue spektrale Position gestellt, die bisher vorhandene Lasertätigkeit wird unterdrückt, und neue Lasertätigkeit muss sich durch mehrere Resonatorumläufe wieder aufbauen. Die Emission bei der neuen Wellenlänge wird also erst nach einigen Resonatorumläufen stationär. Dadurch begrenzt die Resonatorlänge die Abstimmungsgeschwindigkeit [90]. Selbst bei kurzer Resonatorlänge von wenigen Metern beträgt die maximale Abstimmungsgeschwindigkeit nur einige zehn Kilohertz. Es gibt nun mehrere Ansätze, diese physikalische Grenze der Abstimmungsgeschwindigkeit zu umgehen. Alle diese Ansätze modifizieren hauptsächlich die Resonatorlänge. Ein direkter Weg ist, die Resonatorlänge sehr kurz zu machen. Hierdurch tritt allerdings das Problem auf, dass bei sehr kurzer Resonatorlänge von wenigen Zentimetern der Modenabstand so klein wird, dass bei in der OCT üblichen Abstimmungsbereichen von ca. 100nm nur noch wenige Moden während eines Abstimmzyklus überstrichen werden. Die Sprünge zwischen den Moden verschlechtern dabei das OCT Signal. Möglicherweise können die Modensprünge aber auch bei der Datenaufnahme fallen gelassen werden, insbesondere im Falle eines Vernier-abstimmbaren Filters [91], bei dem die Zahl der Modensprünge durch Vernier-Verstellung von zwei schmalbandigen Resonatorendreflektoren reduziert wird. Ein weiterer Ansatz ist, den Resonator so kurz zu machen, dass sich zu jedem Zeitpunkt nur eine Resonatormode im Verstärkungsprofil des Verstärkungsmediums befindet. Dieser Ansatz wurde bereits erfolgreich mit einem mikroelektromechanischem (MEMS) Aktuator umgesetzt, welcher die Wellenlängen-Abstimmung eines VCSELs (Vertical Cavity Emitting Semiconductor Laser) antreibt. Letztlich handelt es sich bei dem Laser um ein Fabry-Perot Interferometer, welches durch das Verstärkungsmedium und den MEMS Spiegel gebildet wird [92]. Eine weitere Möglichkeit ist, überhaupt keine Laser im klassischen Sinne zu konstruieren, sondern einfach eine spektral breitbandige Emission mehrfach zu filtern und nachzuverstärken [93].

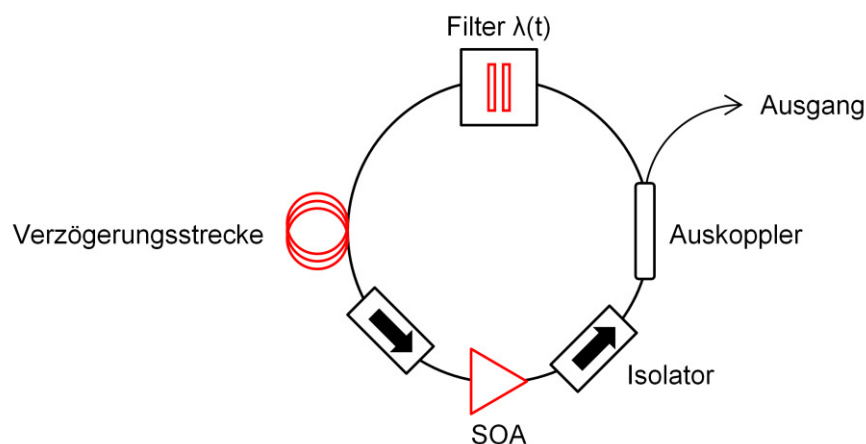


Abbildung 12. Schematischer Aufbau eines FDML Lasers. In FDML Lasern ist die Frequenz des Wellenlängenselektiven Filters mit der Umlaufzeit des Resonators synchronisiert. Daher muss bei typischen Filterfrequenzen von hunderten Kilohertz bis einigen Megahertz eine hunderte Meter bis kilometerlange Verzögerungsstrecke in den Resonator integriert werden. Die Verzögerungsstrecke sowie der Rest des ringförmigen Laserresonators sind daher bei allen bisher gezeigten FDML Lasern Glasfaser-basiert. Unidirektionale Lasertätigkeit wird durch optische Isolatoren erreicht, die Verstärkung erfolgt üblicherweise durch einen Halbleiterverstärker (Semiconductor Optical Amplifier, SOA).

Retinale OCT-Bildgebung mit einer solchen Quelle wird in Abschnitt 3.1 vorgestellt. Hohe Abstimmraten können auch durch zeitliche Streckung von Kurzpulslasern erreicht werden, wobei bis heute nur sehr kleine Sensitivitäten erreicht werden konnten, welche für OCT an biologischen Proben nicht geeignet sind [94].

Die derzeit höchsten Wellenlängen-Abstimmraten bei gleichzeitig hoher Qualität der OCT Aufnahmen werden zurzeit mit Fourierdomänen modengekoppelten (Fouier-Domain Mode-Locking, FDML) Lasern erreicht (Abbildung 12). In FDML Lasern wird die Resonatorlänge so groß gemacht, dass Resonatorumlaufzeit und Filterabstimmfrequenz übereinstimmen [95]. Jede spektrale Komponente des umlaufenden Lichts erreicht dadurch unter Vernachlässigung der chromatischen Dispersion den Filter genau zu dem Zeitpunkt, an dem dieser nach einem Abstimmzyklus wieder bei der gleichen spektralen Position angekommen ist. Hierdurch ist die Abstimmrate nur noch durch den Filter begrenzt, und kann durch externe Vervielfachung noch erhöht werden [96]. Dadurch können sehr hohe Abstimmraten von mehreren MHz erreicht werden. Die genauen Eigenschaften des Lasers hängen dabei unter anderem stark von der chromatischen Dispersion im Laser ab [97]. In dieser Arbeit wurden erstmals FDML Laser bei einer Zentralwellenlänge um 1060nm und Abstimmraten von mehr als einem MHz gezeigt (siehe Abschnitt 3). In Abschnitt 3 werden auch die besonderen Herausforderungen diskutiert, welche beim FDML Betrieb im Wellenlängenbereich um 1060nm auftreten.

### 3 Steigerung von Geschwindigkeit und Blickfeld

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mehrere Ansätze verfolgt, um die Geschwindigkeit der retinalen OCT Bildgebung drastisch zu erhöhen. Eine hohe Geschwindigkeit ist dabei aufgrund von unfreiwilligen Augenbewegungen für hochauflösendes Weitfeld-OCT am Auge unabdingbar. Selbst bei Fixation auf einen bestimmten Ort treten schon nach kurzer Zeit unfreiwillige Augenbewegungen wie Mikrosakkaden auf. Daher ist die Aufnahmezeit in der retinalen OCT typischerweise auf wenige Sekunden beschränkt, um die Wahrscheinlichkeit für eine Bewegungsartefakt-freie Aufnahme hoch zu halten. Gleichzeitig ist es erstrebenswert, die Probe so dicht abzutasten, dass eine lückenlose Abdeckung gewährleistet ist. Der Abstand zwischen zwei A-Scans sollte also höher als die transversale Auflösung sein, da sonst Teile der Probe bei der Aufnahme nicht abgetastet werden. Bei dichter Abtastung steigt die Aufnahmezeit quadratisch mit dem Blickfeld an, so dass für Weitfeld-OCT sehr hohe Geschwindigkeiten erforderlich sind. In einigen OCT Systemen wird daher ein „Tracking“ Mechanismus integriert, um die Augenbewegungen zu erkennen [98]. In einem zweiten Schritt können mit diesen Informationen dann die OCT Bilder korrigiert werden. Oft ist dies mit einem SLO implementiert, welches in das OCT System integriert ist [99]. Durch die in dieser Arbeit vorgestellten extrem hohen A-Scan Raten kommt die 3D OCT Geschwindigkeit der 2D SLO Geschwindigkeit nahe, so dass die Tracking Funktionalität alleine mit dem OCT erreicht werden kann (siehe vor allem Abschnitt 3.4). Für funktionale Bildgebung sind dabei auch sehr hohe Geschwindigkeiten erforderlich, da bei vielen Techniken wie der Speckle-Varianz zur Blutflussvisualisierung jeder Punkt auf der Probe mehrfach abgetastet werden muss (siehe Abschnitt 4.1).

Die in Abschnitt 3.1 abgedruckte Publikation „Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060nm“ zeigt erstmals retinales SS-OCT mit einer Lichtquelle, die kein Laser ist. Dieser sogenannte ASE-Sweeper, der von Christoph Eigenwillig entwickelt wurde, ermöglichte erstmals Geschwindigkeiten von mehreren hundert Kilohertz [32]. Ein Nachteil des ASE-Sweepers bei einer Zentralwellenlänge von 1060nm ist die relativ geringe Verstärkung der damals verfügbaren Halbleiterverstärker, so dass mit diesen nur relativ kleine Ausgangsleistungen erreicht werden konnten. Da nur zwei Filterelemente verwendet wurden, war auch die instantane Linienbreite begrenzt.

Daher wurden im Weiteren FDML Laserquellen untersucht, welche hohe konstante Ausgangsleistungen von mehreren zehn Milliwatt und sehr kleine Linienbreiten erreichen können. Während sehr hohe Geschwindigkeiten von bis zu 5MHz mit einem FDML Laser bei 1300nm erreicht werden konnten [100], treten bei 1060nm eine Reihe von Schwierigkeiten auf, welche es in diesem Ausmaß bei 1300nm und 1500nm nicht gibt. Aufgrund der in Abschnitt 2.2.1 angesprochenen spektralen Transmissionseigenschaften des Auges ist retinale Bildgebung bei

1300nm und 1500nm aber nicht möglich. Da die Nulldispersion von Standard-Telekom-Glasfasern in der Nähe von 1300nm liegt, tritt bei 1060nm eine relativ hohe chromatische Dispersion auf. Dadurch kann im FDML Laser die Umlaufzeit nur für eine Wellenlängenkomponente mit der Filterabstimmgeschwindigkeit synchronisiert sein. Dies verursacht zusätzliche Verluste im Resonator und einen deutlich schlechteren Roll-Off [97, 101]. Darüber hinaus haben viele Faserkomponenten wie Isolatoren einen hohen Transmissionsverlust und eine kleine optische Bandbreite. Die üblicherweise verwendeten Halbleiterverstärker haben dazu noch eine kleinere Verstärkung als bei den im Telekom-Bereich genutzten Wellenlängen um 1300nm und 1500nm. Hierdurch sind die FDML Laser bei 1060nm auch viel empfindlicher für die in der Verzögerungsstrecke unweigerlich auftretende Polarisationsrotation. Die lange Glasfaserverzögerungsstrecke wirkt dabei wie eine Wellenplatte hoher Ordnung, so dass der Polarisationszustand anschließend nicht für alle Wellenlängen gleich eingestellt werden kann [102]. Da übliche Halbleiterverstärker nur einen Polarisationszustand verstärken, induziert die Polarisationsdrehung unweigerlich einen effektiv Wellenlängen-abhängigen Verlust. Insgesamt hatte die bis dato demonstrierte Leistungsfähigkeit der FDML Laser bei 1060nm also noch Verbesserungspotential [103, 104]. In den folgenden Abschnitten wird eine deutliche Verbesserung der FDML Laser bei 1060nm gezeigt, was mir die Entwicklung der mit Abstand weltweit schnellsten retinalen OCT Systeme ermöglicht hat. Durch diesen Durchbruch wurde erstmals auch der sinnvolle klinische Einsatz dieses neuartigen Lasertyps ermöglicht.

Die in Abschnitt 3.2 abgedruckte Publikation „Fourier domain mode-locked swept source at 1050nm based on a tapered amplifier“ zeigt zwei Lösungswege zur Verbesserung der FDML Leistungsdaten bei 1060nm auf. Durch einen zweiten Halbleiterverstärker im Resonator wurde die Gesamtverstärkung erhöht, und die Dispersion im Resonator wurde mit Hilfe einer photonischen Kristallfaser reduziert, welche allerdings einen sehr hohen Verlust hatte. Dieser von Sebastian Marschall konstruierte Laser zeigte daher beim Betrieb mit normaler Glasfaser eine bessere Leistung als mit der photonischen Kristallfaser.

Das Problem der geringen Verstärkung im Resonator wurde in der in Abschnitt 3.3 abgedruckten Publikation „Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050nm Fourier domain mode-locked laser“ durch einen in den Resonator integrierten Glasfaserverstärker gelöst. Dieser basiert auf einer Ytterbium dotierten Glasfaser, welche optisch gepumpt wird, und gegenüber den Halbleiterverstärkern den Vorteil einer polarisationsunabhängigen Verstärkung hat. Die Polarisationsproblematik wurde weiter dadurch reduziert, dass die Glasfaser der Verzögerungsstrecke auf eine Fahrradfelge gewickelt wurde. Durch den größeren Krümmungsradius gegenüber den normalerweise verwendeten Spulen wird die Doppelbrechung und damit die Polarisationsrotation reduziert. Mit Hilfe einer neu entwickelten Weitfeld-Optik und der erreichten Abstimmrate von mehr als einem MHz konnten erstmals dicht abgetastete Weitfeld Aufnahmen der Retina erzeugt werden, welche auch neue Datenauswerteverfahren ermöglichten.

Das Problem der hohen chromatischen Dispersion im Resonator wurde anschließend durch Einsatz eines Faser-Bragg Gitters gelöst, welches bei 1060nm im FDML erstmals in der Publikation „Multi-MHz retinal OCT“ beschrieben ist, welche in Abschnitt 3.4 abgedruckt ist. Durch den Einsatz eines neu entwickelten Freistrahl Fabry-Perot Filters wurde die Geschwindigkeit



---

der retinalen OCT Bildgebung erstmals in den Multi-MHz Bereich erhöht. Dies ermöglichte neue Scan- und Datenauswerteprotokolle. Hierdurch konnte der Nachteil der geringeren Sensitivität bei hohen Geschwindigkeiten soweit ausgeglichen werden, dass qualitativ hochwertige Aufnahmen der Netzhaut entstanden



### 3.1 1050nm ASE-Sweeper

Die ersten retinalen SS-OCT Bilder, die mit einer nicht-Laserquelle aufgenommen wurden, finden sich im Abdruck des Artikels<sup>2</sup>

C. M. Eigenwillig, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060nm", J. Biophotonics 4, 552-558 (2011),

der von C. M. Eigenwillig, W. Wieser, B. R. Biedermann und R. Huber gemeinsam mit mir geschrieben wurde. Dieser sogenannte „ASE-Sweeper“ wurde von Christoph Eigenwillig entwickelt und anschließend im von mir konstruierten retinalen OCT Aufbau angewendet. Der ASE-Sweeper besteht aus einer Serie von Verstärkungs- und Filterelementen, die linear angeordnet sind, und damit keinen Resonator bilden. Die spontane Emission aus dem ersten Verstärkungsglied wird dabei immer wieder gefiltert und hochverstärkt. Die Wellenlängen-Abstimmungsgeschwindigkeit ist damit nicht beschränkt und hängt nur vom verwendeten Wellenlängen-selektiven Filter ab. Die erreichte Abstimmrate von 340kHz war bei Veröffentlichung die schnellste jemals erreichte Geschwindigkeit bei retinaler SS-OCT. Sie ist immer noch schneller als die Abstimmrate von allen derzeit kommerziell erhältlichen Lichtquellen.

---

<sup>2</sup> © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim.

Journal of

[www. biophotonics-journal.org](http://www.biophotonics-journal.org)

# BIOPHOTONICS

 WILEY-VCH

REPRINT

FULL ARTICLE

# Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060 nm

Christoph M. Eigenwillig, Thomas Klein, Wolfgang Wieser, Benjamin R. Biedermann, and Robert Huber\*

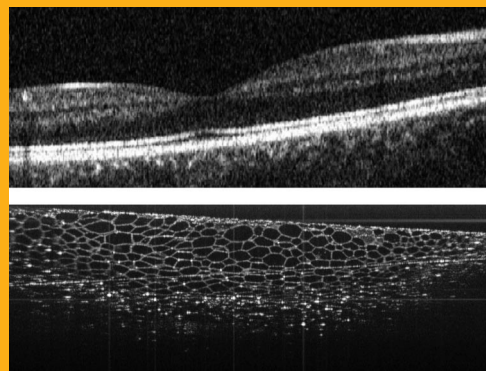
Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Fakultät für Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oettingenstr. 67, 80538 Munich, Germany

Received 23 September 2010, revised 28 October 2010, accepted 1 November 2010  
Published online 15 November 2010

**Key words:** optical coherence tomography, tunable lasers, optical frequency domain imaging, ophthalmology

➔ **Supporting information** for this article is available free of charge under <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201000104>

The wavelength swept amplified spontaneous emission (ASE) source presented in this paper is an alternative approach to realize a light source for high speed swept source optical coherence tomography (OCT). ASE alternately passes a cascade of different optical gain elements and tunable optical bandpass filters. In this work we show for the first time a wavelength swept ASE source in the 1060 nm wavelength range, enabling high speed retinal OCT imaging. We demonstrate ultra-rapid retinal OCT at a line rate of 170 kHz, a record sweep rate at 1060 nm of 340 kHz with 70 nm full sweep width, enabling an axial resolution of 11  $\mu\text{m}$ . Two different implementations of the source are characterized and compared to each other. The last gain element is either a semiconductor optical amplifier or an Ytterbium-doped fibre amplifier enabling high average output power of >40 mW. Various biophotonic imaging examples provide a wide range of quality benchmarks achievable with such sources.



OCT images of human retina and cucumber with 1060 nm wavelength swept ASE light source.

## 1. Introduction

Optical Coherence Tomography (OCT) is a high-resolution optical imaging technique with many different clinical applications [1]. In ophthalmology, OCT

can successfully visualize pathologies of the retina [2]. The introduction of frequency domain OCT (FD-OCT) [3, 4] led to a significant increase in sensitivity [5–7] and imaging speed compared to time-domain based systems. Besides spectrometer based

\* Corresponding author: e-mail: Robert.Huber@LMU.DE, Phone: +49 89 2180 9235, Fax: +49 89 2180 9202

FD-OCT, research focuses on OCT using rapidly wavelength swept, narrow band light sources [8] (swept source OCT (ss-OCT) or optical frequency domain imaging (OFDI)). Advantages like dual balanced detection, potentially enhanced ranging depth, higher imaging speed and simple implementation of multi-spot detection [9–11] could be demonstrated. The potentially improved imaging speed is highly desirable for in vivo OCT of the human retina in ophthalmology, since patient eye motion and blinking complicate the acquisition of large, densely sampled data sets.

A key parameter for ss-OCT systems, especially for the maximum achievable acquisition speed, is the wavelength sweep rate of the light source. In standard wavelength swept lasers this speed is fundamentally limited by the build-up time of lasing from fluorescence during sweep operation [12]. Currently standard wavelength swept laser sources at 1060 nm for retinal OCT imaging achieve up to 200 kHz sweep rate [13]. This sweep speed has been achieved by using a commercially available light source with a very short cavity to reduce the sweep speed limitation described above. The light source was operated at a sweep rate of 100 kHz which was subsequently doubled to 200 kHz by applying the technique of optical buffering, a technique to time-multiplex individual wavelength sweeps demonstrated previously [14, 15].

The invention of Fourier domain mode locking (FDML) [16] for ss-OCT has overcome the physical limitations to sweep speed [12], yielding record sweep rates of  $>5$  MHz [11]. In the 1060 nm wavelength regime, FDML operation has already been demonstrated at up to 249 kHz [15, 17–19]. However, the large dispersion, high loss and pronounced polarization effects at 1060 nm in the km long delay fibre of FDML lasers complicate FDML operation at 1060 nm compared to 1310 nm.

Another approach, which also overcomes the physical limitations set by the build-up time for las-

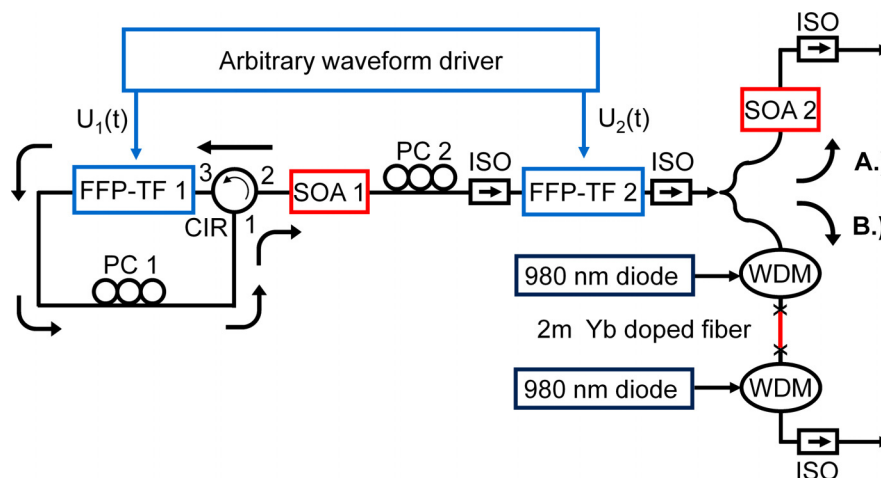
ing from fluorescence, is the wavelength swept amplified spontaneous emission (ASE) source, also exhibiting no fundamental sweep speed limit and additionally providing operation over a continuous range of sweep frequencies [20]. However, up to now, the wavelength swept amplified spontaneous emission (ASE) source has only been demonstrated at 1300 nm, a wavelength range that cannot be used for imaging the human retina due to high water absorption. Since, compared to 1300 nm wavelength, the lower optical performance of active and passive fibre components at 1060 nm considerably complicate operation of the source, the most important aim of this work is to investigate if sufficient performance can be achieved for high quality, ultra-fast OCT imaging of the human retina in vivo. In this paper, we investigate two different implementations of the wavelength swept amplified spontaneous emission (ASE) source at 1060 nm and investigate the image quality at record sweep rates of up to 340 kHz.

In the configuration here, ASE light alternately passes a linear cascade of (a) two different gain elements for sufficient output power and (b) two different optical bandpass filters to prevent amplification of unfiltered ASE. The filters have to be driven in a precise, phase shifted way to compensate for light propagation time between the filters.

## 2. Experimental setup

Figure 1 illustrates the setup of the wavelength swept ASE source at 1060 nm. All components are pigtailed with Corning Hi1060 fiber. ASE light emitted from a semiconductor optical amplifier (SOA 1, Covega Corp.) passes an optical circulator (CIR), is filtered by the first fibre-based, tunable Fabry-Perot filter (FFP-TF 1, Lambda Quest, LLC.) and is redirected back to SOA 1 by the circulator. SOA 1 is

**Figure 1** (online color at: [www.biophotonics-journal.org](http://www.biophotonics-journal.org)) Setup of the two different implementations of the wavelength swept ASE source: The last gain element is either a semiconductor optical amplifier (SOA) (A) or an Ytterbium-doped fiber amplifier (B).



used as both, ASE source and first booster stage. In order to prevent subsequent amplification of unfiltered ASE, light has to be filtered again by the second FFP-TF 2 (Lambda Quest, LLC). Two precisely set, sinusoidal voltage signals  $U_1(t)$  and  $U_2(t)$  are applied to both filters to ensure optimal operation [20]. Due to thermal drifts in the filter slight corrections of the filter drive parameters can be necessary to maintain optimal operation over a time scale larger than  $\sim 30$  min. For a potential commercial product active feedback control will be required. We did not observe problems with different non-linear response characteristics of the filters. In the first configuration of the source, a second SOA (SOA 2 – Alphion Corp.) serves as final amplification step (configuration A).

However, since the fiber components and SOAs at 1060 nm exhibit higher loss and lower gain compared to 1310 nm devices, the average output power of configuration A is rather small compared to the source at 1300 nm. Hence, a second, alternative approach using an Ytterbium (Yb)-doped fiber amplifier (YDFA) (configuration B) is investigated. YDFAs have been demonstrated to increase the output power in other types of swept light sources before [18, 21]. Pump light from two diodes (Bookham Inc.) is coupled to  $\sim 2$  m of Yb-doped fibre (Liekki Yb1200-4/125) via two wavelength division multiplexers (WDM) enabling forward and backward pumping. The fibre length was optimized for a compromise between maximum output power efficiency and minimum unfiltered ASE background.

Polarization controllers (PC) are required to maximize the polarization dependent gain of both SOAs,

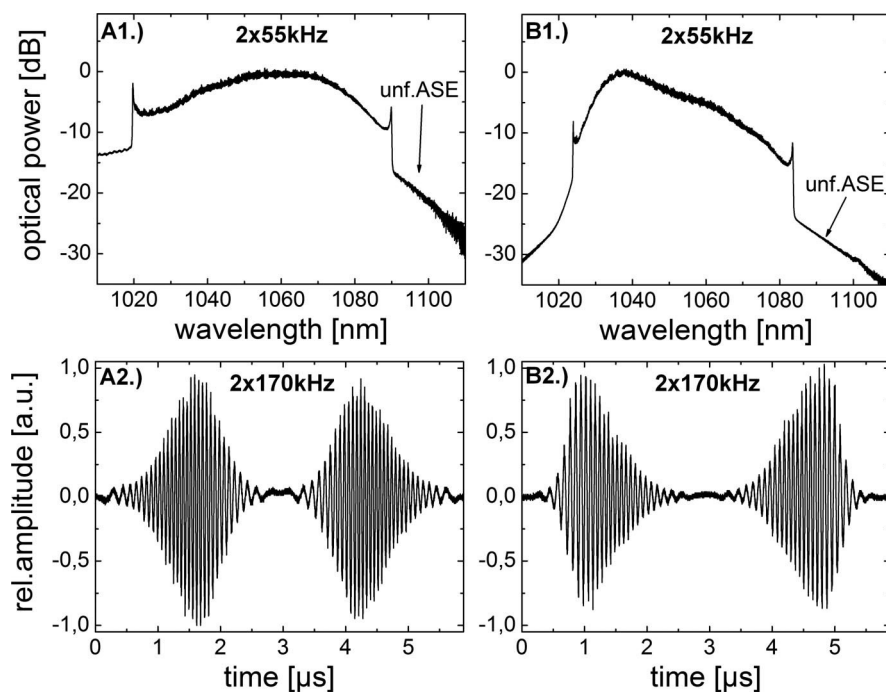
whereas the YDFA is polarization independent. Optical isolators (ISO) are necessary preventing that back-reflected light affects the SOA amplification or causes potential Q-switching in the Yb-doped fiber. High optical isolation ( $>30$  dB) is required prior to FFP-TF 2 and after the last WDM.

Operation over a continuous drive frequency range is possible and only limited by the filter response function [22]. Since for ASE swept light sources both sweep directions have almost identical properties [20], the bidirectional operation of the filter leads to  $2 \times$  higher effective sweep rate without any additional optical setup. So unlike standard wavelength swept lasers which often require external buffering to achieve ultra-high sweep rates [13, 14, 23], with wavelength swept ASE sources both sweep directions of the bidirectional sweep can directly be used.

For characterization two filter drive frequencies were chosen, 55 kHz (110 kHz effective sweep rate) and 170 kHz (340 kHz effective sweep rate), which are close to two dominant mechanical resonance peaks of both filters.

### 3. Spectrum and output power

Figure 2(A1) shows the time integrated spectrum of configuration A, measured with an optical spectrum analyzer (OSA) at 55 kHz. Figure 2(A2) presents the dual balanced interference signal (both sweep directions) acquired with a Mach-Zehnder interferom-



**Figure 2** Time integrated spectra acquired at  $2 \times 55$  kHz sweep rate (**A1** and **B1**) and dual balanced interference signals measured at  $2 \times 170$  kHz sweep rate (**A2** and **B2**) characterizing the source in case of amplification with an SOA (**A1**, **B1**) and an YDFA (**A2**, **B2**).



eter (MZI) at 170 kHz. Both measurements are performed using SOA amplification featuring 70 nm full sweep range. The average seed power prior to SOA 2 is  $\sim 130 \mu\text{W}$  which is much lower compared to the corresponding power of  $\sim 1.2 \text{ mW}$  for the source at 1300 nm. Thus, SOA 2 is not saturated to the same degree leading to a higher background of unfiltered ASE (determined to be  $\sim 18\%$  of the total power, see Figure 2(A1)). The achievable average output power after SOA 2 is  $\sim 4 \text{ mW}$ . The measured axial resolution (FWHM of Gaussian fit in point spread function (PSF)) in OCT application is  $\sim 15 \mu\text{m}$  (in air) and  $\sim 11 \mu\text{m}$  in tissue. The results for configuration B using an YDFA for higher output power are shown in Figure 2(B1) and Figure 2(B2). Here, very high average output power of 40 mW can easily be realized ( $\sim 20\%$  is unfiltered ASE).

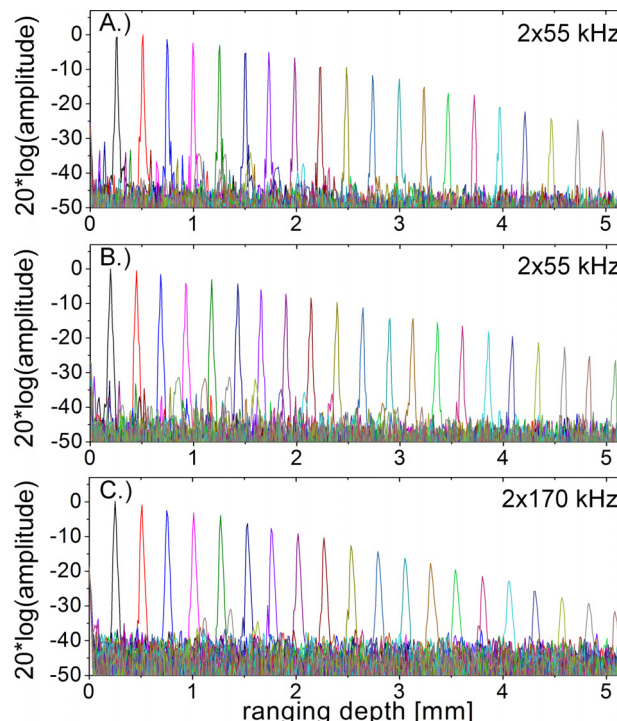
The high level of available pump power enables considerably higher output power. Limiting factors may be damage of the WDMs or potential Q-switching in the Yb-fiber. Since the YDFA exhibits a reduced spectral gain width compared to SOA amplification, the axial resolution is slightly reduced and measured to be  $\sim 19 \mu\text{m}$  in air ( $\sim 14 \mu\text{m}$  in tissue) at a full sweep width of 60 nm.

The differences in spectral shape and output power at 55 kHz and 170 kHz are negligible, independent of the applied amplification scheme. It should be underlined that the high output power may enable hardware spectral shaping for better axial resolution [24].

#### 4. Coherence properties

In order to characterize the instantaneous coherence length, figure 3 shows the PSFs for different OCT ranging depths in case of SOA amplification at  $2 \times 55 \text{ kHz}$  sweep rate (A) and YDFA at  $2 \times 55 \text{ kHz}$  (B) and  $2 \times 170 \text{ kHz}$  (C) sweep rate. In order to be able to compare roll-off performance, the R-numbers (see [25], here: linear fit over 5 mm) are determined to be 0.17 mm/dB (Figure 3(A)), 0.18 mm/dB (Figure 3(B)) and 0.15 mm/dB (Figure 3(C)) which is sufficient for most retinal imaging applications and is close to the theoretical limit ( $\sim 0.19 \text{ mm/dB}$  @5 mm) given only by the transmission widths of both filters (here:  $\sim 160 \text{ pm}$  FWHM). For a sweep rate of  $2 \times 170 \text{ kHz}$ , the R-number is slightly smaller, probably since a precise filter drive is more difficult.

The dynamic range was measured to be  $\sim 50 \text{ dB}$  in all cases. Another important parameter is relative intensity noise (RIN) [25]. In the case of the SOA amplification, the ortho RIN [25] was measured to be 3.9% (average over one sweep) at an analog bandwidth of 100 MHz ( $2 \times 55 \text{ kHz}$  sweep rate, 60 nm full sweep width,  $\sim 4 \text{ mW}$  output power). In-



**Figure 3** (online color at: [www.biophotonics-journal.org](http://www.biophotonics-journal.org)) PSFs for different OCT ranging depths acquired with SOA amplification at  $2 \times 55 \text{ kHz}$  sweep rate (A) and with YDFA at  $2 \times 55 \text{ kHz}$  (B) and  $2 \times 170 \text{ kHz}$  (C).

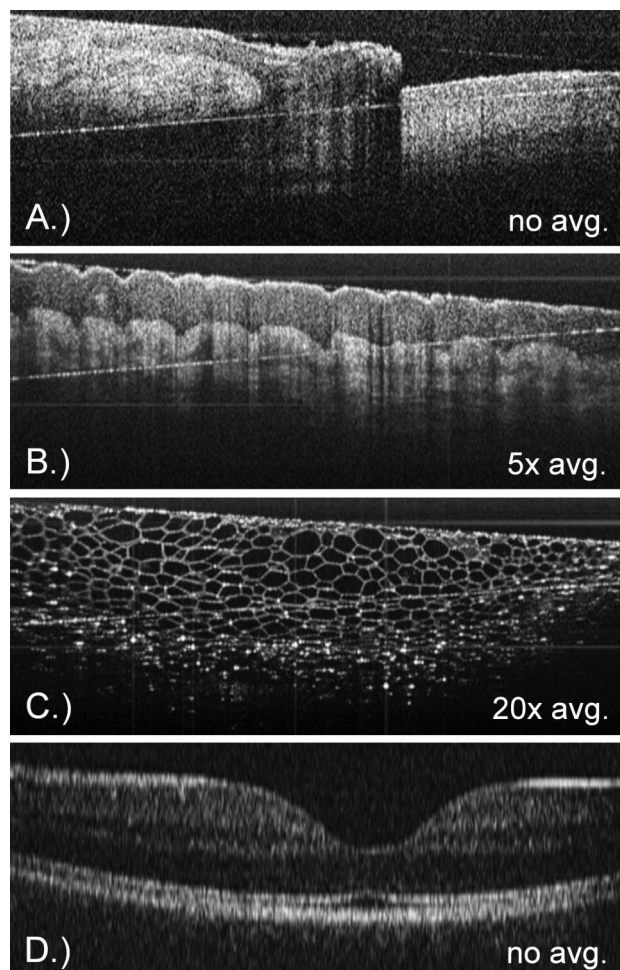
terestingly the mean ortho RIN measured in case of YDFA ( $2 \times 55 \text{ kHz}$  sweep rate, 60 nm full sweep width,  $\sim 32 \text{ mW}$  output power, 100 MHz analog bandwidth) was 3.7% which is very similar to the result for SOA post-amplification in spite of a  $\sim 8$  times higher amplification factor.

#### 5. OCT imaging and sensitivity

For OCT imaging, a standard Michelson interferometer with two 50/50 couplers for dual balancing is used. The dispersion in reference and sample arm was physically matched best possible. At  $2 \times 55 \text{ kHz}$  sweep rate (using YDFA) the sensitivity is determined to be  $\sim 98 \text{ dB}$  at an average sample power of  $\sim 4.5 \text{ mW}$  (shot noise limit 109 dB [5]). Accounting for an interferometer loss of  $\sim 6 \text{ dB}$ , the discrepancy of 5 dB compared to the shot noise limit is probably due to unfiltered ASE background and larger excess noise [26]. In the case of the SOA booster stage (configuration A), the power on the sample was  $\sim 650 \mu\text{W}$  and the sensitivity ( $2 \times 55 \text{ kHz}$ ) was measured to be  $\sim 89 \text{ dB}$ .

Figure 4(A), (B) and (C) show OCT images of human nail fold (no averaging), human finger ( $5 \times$





**Figure 4** 2D-OCT images of human nail fold ((A),  $\sim 5.4 \text{ mm} \times 2.6 \text{ mm}$  in air), human finger ((B),  $\sim 5 \text{ mm} \times 2.6 \text{ mm}$  in air) and a cucumber ((C),  $\sim 4.6 \text{ mm} \times 2.6 \text{ mm}$  in air) acquired with YDFA at  $2 \times 170 \text{ kHz}$ . 2D-OCT image of the fovea ( $\sim 9 \text{ mm} \times 0.7 \text{ mm}$  in air) acquired with SOA amplification and associated media file showing a fly-through animation (slowed down from 166 frames/s to 30 frames/s) at  $2 \times 170 \text{ kHz}$  (D).

averaging) and a cucumber ( $20 \times$  averaging), respectively, acquired with the YDFA ( $\sim 4.5 \text{ mW}$  on sample). OCT imaging of the human retina was demonstrated (no averaging) with the SOA based amplification ( $\sim 650 \mu\text{W}$  on sample, Figure 4(D)). The OCT line rate was  $170 \text{ kHz}$  because only one sweep direction was used, identical imaging performance at  $2 \times 770 = 340 \text{ kHz}$  is expected without additional hardware. The associated media file (Figure 4(D), see Supporting Material online) shows a fly-through animation, slowed down from 166 frames/s to 30 frames/s. The promising image quality clearly demonstrates the high potential of the wavelength swept ASE source for high-speed OCT.

## 6. Conclusion and outlook

In conclusion we presented for the first time a wavelength swept ASE source in the  $1060 \text{ nm}$  wavelength range, relevant for ophthalmology, and presented OCT imaging of human retina in vivo with this source. To the best of our knowledge, the bidirectional wavelength sweep rate of  $2 \times 170 \text{ kHz} = 340 \text{ kHz}$  is the highest achieved by wavelength swept light sources for retinal OCT reported to this date.

Ultra high speed retinal imaging at  $170 \text{ kHz}$  was demonstrated at a full sweep range of  $70 \text{ nm}$ . To overcome problems with the, compared to  $1300 \text{ nm}$ , higher losses and lower performance of  $1060 \text{ nm}$  fibre components, an YDFA amplification scheme was implemented and analyzed, yielding an average output power in excess of  $40 \text{ mW}$ .

Like most of the presented  $1060 \text{ nm}$  ss-OCT setups to date, the sensitivity is slightly below the theoretical shot noise limit, but this might be improved by more sophisticated detection electronics in the future. However, the achieved good OCT image quality in combination with sufficient output power to enable multi-spot scanning makes the presented light source very attractive for future high speed retinal OCT imaging setups. Unlike to all other swept light sources used for retinal OCT imaging, no external buffering lines of km-long fibers [13, 15, 17] are required to achieve  $>200 \text{ kHz}$  sweep rate, which makes this source potentially cheaper and simpler than the alternative approaches of FDML or short cavity lasers.

**Acknowledgements** We would like to acknowledge support from Prof. W. Zinth at the Ludwig-Maximilians-University Munich. This research was sponsored by the Emmy Noether program of the German Research Foundation (DFG–HU 1006/2-1) and the European Union project FUN OCT (FP7 HEALTH, contract no. 201880).

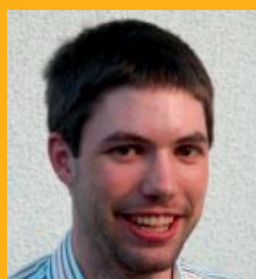


**Christoph Martin Eigenwillig** studied physics at the LMU Munich, Germany, where he received his Diploma in 2007. During his diploma thesis he worked on ultracold atoms, Bose-Einstein condensates and degenerate fermionic gases at the chair of Prof. Theodor Hänsch. Since 2007 he is a

Ph.D. student in the Emmy Noether group of Robert Huber at the Chair for BioMolecular Optics (Prof. Zinth) at the LMU.



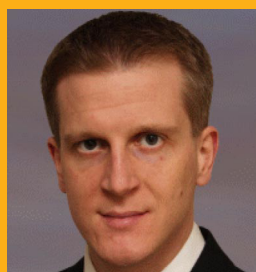
**Thomas Klein** studied physics in Karlsruhe, Southampton and at the LMU Munich, Germany. In 2008, he joined the Emmy Noether group of Robert Huber at the chair for BioMolecular Optics (Prof. Zinth) at the LMU. He received his Diploma in 2009 and is now a Ph.D. student in the same group.



**Wolfgang Wieser** studied physics at the LMU Munich, Germany, where he received his Diploma in 2007. During his diploma thesis he worked on ultracold atoms, Bose-Einstein condensates and degenerate fermionic gases at the chair of Prof. Theodor Hänsch. In 2008 he joined the Emmy Noether group of Robert Huber as Ph.D. student at the Chair for BioMolecular Optics (Prof. Zinth) at the LMU.



**Benjamin Robert Biedermann** studied physics at the Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg and the LMU Munich, Germany, where he received his Diploma in 2007. During his diploma thesis he worked on optical spin initialization and laser spectroscopy on single quantum dots in the group of Prof. Khalid Karrai. Since 2007 he is a Ph.D. student in the Emmy Noether group of Robert Huber at the Chair for BioMolecular Optics (Prof. Zinth) at the LMU.



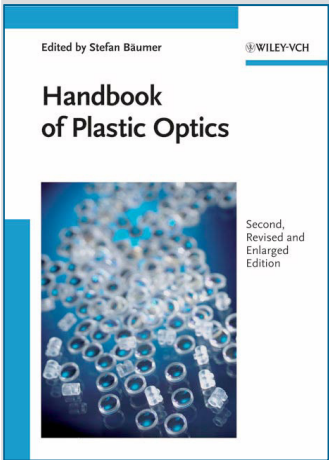
**Robert Huber** studied physics at the LMU Munich, Germany, where he received his Ph.D. in 2002 for work on ultrafast electron transfer processes. In 2003 he worked as Postdoc at the University of Frankfurt on protein dynamics and molecular switches. From 2003 to 2006 he joined the group of

Prof. J. Fujimoto at the Massachusetts Institute of Technology. Since 2007 he has been leading an independent junior research group in the Emmy Noether programme of the German research foundation at the LMU.

## References

- [1] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, *Science* **254**, 1178–1181 (1991).
- [2] C. A. Puliafito, M. R. Hee, C. P. Lin, E. Reichel, J. S. Schuman, J. S. Duker, J. A. Izatt, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, *Ophthalmology* **102**, 217–229 (1995).
- [3] A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, G. Kamp, and S. Y. Elzaia, *Opt. Commun.* **117**, 43–48 (1995).
- [4] G. Häusler and M. W. Lindner, *J. Biomed. Opt.* **3**, 21–31 (1998).
- [5] M. A. Choma, M. V. Sarunic, C. H. Yang, and J. A. Izatt, *Opt. Express* **11**, 2183–2189 (2003).
- [6] J. F. de Boer, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, *Opt. Lett.* **28**, 2067–2069 (2003).
- [7] R. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, and A. F. Fercher, *Opt. Express* **11**, 889–894 (2003).
- [8] S. H. Yun, G. J. Tearney, J. F. de Boer, N. Iftimia, and B. E. Bouma, *Opt. Express* **11**, 2953–2963 (2003).
- [9] M. K. K. Leung, A. Mariampillai, B. A. Standish, K. K. Lee, N. R. Munce, I. A. Vitkin, and V. X. D. Yang, *Opt. Lett.* **34**, 2814–2816 (2009).
- [10] K. Koenig, M. Speicher, R. Bueckle, J. Reckfort, G. McKenzie, J. Welzel, M. J. Koehler, P. Elsner, and M. Kaatz, *J. Biophotonics* **2**, 389–397 (2009).
- [11] W. Wieser, B. R. Biedermann, T. Klein, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, *Opt. Express* **18**, 14685–14704 (2010).
- [12] R. Huber, M. Wojtkowski, K. Taira, J. G. Fujimoto, and K. Hsu, *Opt. Express* **13**, 3513–3528 (2005).
- [13] B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, *Opt. Express* **18**, 20029–20048 (2010).
- [14] R. Huber, D. C. Adler, and J. G. Fujimoto, *Opt. Lett.* **31**, 2975–2977 (2006).
- [15] V. J. Srinivasan, D. C. Adler, Y. L. Chen, I. Gorczynska, R. Huber, J. S. Duker, J. S. Schuman, and J. G. Fujimoto, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**, 5103–5110 (2008).
- [16] R. Huber, M. Wojtkowski, and J. G. Fujimoto, *Opt. Express* **14**, 3225–3237 (2006).
- [17] R. Huber, D. C. Adler, V. J. Srinivasan, and J. G. Fujimoto, *Opt. Lett.* **32**, 2049–2051 (2007).
- [18] M. K. Harduar, A. Mariampillai, B. Vuong, K. H. Y. Cheng, L. R. Chen, X. Gu, B. A. Standish, and V. X. D. Yang, in: *Fiber Lasers VII: Technology, Systems, and Applications* (SPIE, Photonics West, San Francisco 2010), 75802S.

- [19] S. Marschall, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, K. Hsu, K. P. Hansen, B. Sumpf, K. H. Hasler, G. Erbert, O. B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, and P. E. Andersen, *Opt. Express* **18**, 15820–15831 (2010).
- [20] C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, W. Wieser, and R. Huber, *Opt. Express* **17**, 18794–18807 (2009).
- [21] F. D. Nielsen, L. Thrane, K. Hsu, A. Bjarklev, and P. E. Andersen, *Proc. SPIE* **6429**, J4291 (2007).
- [22] C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, G. Palte, and R. Huber, *Opt. Express* **16**, 8916–8937 (2008).
- [23] W. Y. Oh, B. J. Vakoc, M. Shishkov, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, *Opt. Lett.* **35**, 2919–2921.
- [24] B. Biedermann, W. Wieser, C. Eigenwillig, G. Palte, D. Adler, V. Srinivasan, J. Fujimoto, and R. Huber, *Opt. Lett.* **33**, 2556–2558 (2008).
- [25] B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, T. Klein, and R. Huber, *Opt. Express* **17**, 9947–9961 (2009).
- [26] Y. L. Chen, D. M. de Bruin, C. Kerbage, and J. F. de Boer, *Opt. Express* **15**, 16390–16399 (2007).



2010. XII, 296 pages,  
approx. 80 figures, 60 in color.  
Hardcover.  
€ 109.- / £ 90.- / US\$ 175.-  
ISBN: 978-3-527-40940-2

*Edited by STEFAN BÄUMER*  
*Philipps Eindhoven*

## Handbook of Plastic Optics

2nd revised and enlarged edition

A coherent overview of the current status of injection molded optics, describing in detail all aspects of plastic optics, from design issues to production technology and quality control.


This updated second edition is supplemented by a chapter on the equipment and process of injection wells as well as a look at recent applications.

The contributors, each one a leading expert in their discipline, have either a background in or strong ties to the industry, thus combining a large amount of practical experience.

With its focus firmly set on practical applications, this is an indispensable reference for all those working in optics research and development.

WILEY-VCH • P.O. Box 10 11 61 • 69451 Weinheim, Germany  
Fax: +49 (0) 62 01 - 60 61 84  
e-mail: service@wiley-vch.de • <http://www.wiley-vch.de>

Register now for the free  
**WILEY-VCH Newsletter!**  
[www.wiley-vch.de/home/pas](http://www.wiley-vch.de/home/pas)





## 3.2 Dispersion und Verstärkung im 1060nm FDML Laser

Der folgende Abschnitt ist ein Abdruck<sup>3</sup> des Artikels

S. Marschall, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, K. Hsu, K. P. Hansen, B. Sumpf, K.-H. Hasler, G. Erbert, O. B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, and P. E. Andersen, "Fourier domain mode-locked swept source at 1050 nm based on a tapered amplifier," Optics Express 18, 15820-15831 (2010),

der von S. Marschall und mir gemeinsam mit W. Wieser, B. R. Biedermann, K. Hsu, K. P. Hansen, B. Sumpf, K.-H. Hasler, G. Erbert, O. B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber und P. E. Andersen verfasst wurde. Diese Publikation ist enger Zusammenarbeit von S. Marschall und mir entstanden. Der FDML Laser wurde von S. Marschall an der Technischen Universität von Dänemark (DTU) in Roskilde konstruiert und gemeinsam mit mir in München charakterisiert und zur OCT Bildgebung eingesetzt.

Im Laser wurden zwei Halbleiterverstärker verwendet, wovon einer ein sogenannter „Tapered Amplifier“ ist. Dieser besitzt eine sich allmählich verbreiternde Verstärkungsregion, so dass theoretisch sehr hohe Ausgangsleistungen von mehreren Watt erreicht werden können. Zusätzlich wurde der Einsatz einer Photonischen Kristallfaser untersucht, welche den Nulldurchgang ihrer chromatischen Dispersion bei ca. 1040nm hat. Normalerweise wird diese Faser in kurzen Längen zur Superkontinuumserzeugung verwendet. Im FDML Laser wurde jedoch eine mehr als eineinhalb Kilometer lange photonische Kristallfaser verwendet, die durch intrinsische Verluste und Spleissverluste beim Übergang auf normale Einzelmodenfaser eine Gesamtdämpfung von ca. 10dB aufwies. Hierdurch konnte der Vorteil eines dispersionsreduzierten Resonators nur bedingt gezeigt werden.

---

<sup>3</sup> © 2010 Optical Society of America, Inc.



# Fourier domain mode-locked swept source at 1050 nm based on a tapered amplifier

Sebastian Marschall,<sup>1,\*</sup> Thomas Klein,<sup>2</sup> Wolfgang Wieser,<sup>2</sup> Benjamin R. Biedermann,<sup>2</sup> Kevin Hsu,<sup>3</sup> Kim P. Hansen,<sup>4</sup> Bernd Sumpf,<sup>5</sup> Karl-Heinz Hasler,<sup>5</sup> Götz Erbert,<sup>5</sup> Ole B. Jensen,<sup>1</sup> Christian Pedersen,<sup>1</sup> Robert Huber,<sup>2</sup> and Peter E. Andersen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DTU Fotonik, Department of Photonics Engineering, Technical University of Denmark, Frederiksborgvej 399, 4000 Roskilde, Denmark

<sup>2</sup>Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oettingenstraße 67, 80538 München, Germany

<sup>3</sup>Micron Optics, Inc., 1852 Century Place NE, Atlanta, GA30345 USA

<sup>4</sup>NKT Photonics A/S, Blokken 84, DK-3460 Birkerød, Denmark

<sup>5</sup>Optoelectronics Department, Ferdinand-Braun-Institut, Leibniz-Institut für Höchstfrequenztechnik, Gustav-Kirchhoff-Straße 4, 12489 Berlin, Germany

\*sema@fotonik.dtu.dk

**Abstract:** While swept source optical coherence tomography (OCT) in the 1050 nm range is promising for retinal imaging, there are certain challenges. Conventional semiconductor gain media have limited output power, and the performance of high-speed Fourier domain mode-locked (FDML) lasers suffers from chromatic dispersion in standard optical fiber. We developed a novel light source with a tapered amplifier as gain medium, and investigated the FDML performance comparing two fiber delay lines with different dispersion properties. We introduced an additional gain element into the resonator, and thereby achieved stable FDML operation, exploiting the full bandwidth of the tapered amplifier despite high dispersion. The light source operates at a repetition rate of 116 kHz with an effective average output power in excess of 30 mW. With a total sweep range of 70 nm, we achieved an axial resolution of 15  $\mu\text{m}$  in air ( $\sim 11 \mu\text{m}$  in tissue) in OCT measurements. As our work shows, tapered amplifiers are suitable gain media for swept sources at 1050 nm with increased output power, while high gain counteracts dispersion effects in an FDML laser.

©2010 Optical Society of America

**OCIS codes:** (140.3600) Lasers, tunable; (250.5980) Semiconductor optical amplifiers; (260.2030) Dispersion; (110.4500) Optical coherence tomography; (140.5960) Semiconductor lasers.

---

## References and links

1. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography," *Science* **254**(5035), 1178–1181 (1991).
2. A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, G. Kamp, and S. Y. El-Zaiat, "Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry," *Opt. Commun.* **117**(1-2), 43–48 (1995).
3. G. Häusler, and M. W. Lindner, "'coherence radar' and 'spectral radar' – new tools for dermatological diagnosis," *J. Biomed. Opt.* **3**(1), 21–31 (1998).
4. M. Choma, M. Sarunic, C. Yang, and J. Izatt, "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(18), 2183–2189 (2003).
5. S. R. Chinn, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source," *Opt. Lett.* **22**(5), 340–342 (1997).
6. B. Golubovic, B. E. Bouma, G. J. Tearney, and J. G. Fujimoto, "Optical frequency-domain reflectometry using rapid wavelength tuning of a  $\text{Cr}^{4+}$ :forsterite laser," *Opt. Lett.* **22**(22), 1704–1706 (1997).
7. R. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, and A. F. Fercher, "Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(8), 889–894 (2003).
8. W. Wieser, B. R. Biedermann, T. Klein, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-Megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second," *Opt. Express* **18**(14), 14685–14704 (2010).

9. S. H. Yun, G. J. Tearney, J. F. de Boer, and B. E. Bouma, "Motion artifacts in optical coherence tomography with frequency-domain ranging," *Opt. Express* **12**(13), 2977–2998 (2004).
10. C. Chong, T. Suzuki, K. Totsuka, A. Morosawa, and T. Sakai, "Large coherence length swept source for axial length measurement of the eye," *Appl. Opt.* **48**(10), D144–D150 (2009).
11. S. H. Yun, C. Boudoux, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "High-speed wavelength-swept semiconductor laser with a polygon-scanner-based wavelength filter," *Opt. Lett.* **28**(20), 1981–1983 (2003).
12. R. Huber, M. Wojtkowski, K. Taira, J. G. Fujimoto, and K. Hsu, "Amplified, frequency swept lasers for frequency domain reflectometry and OCT imaging: Design and scaling principles," *Opt. Express* **13**(9), 3513–3528 (2005).
13. R. Huber, M. Wojtkowski, and J. G. Fujimoto, "Fourier Domain Mode Locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography," *Opt. Express* **14**(8), 3225–3237 (2006).
14. B. Považay, K. Bizheva, B. Hermann, A. Unterhuber, H. Sattmann, A. F. Fercher, W. Drexler, C. Schubert, P. K. Ahnelt, M. Mei, R. Holzwarth, W. J. Wadsworth, J. C. Knight, and P. S. Russell, "Enhanced visualization of choroidal vessels using ultrahigh resolution ophthalmic OCT at 1050 nm," *Opt. Express* **11**(17), 1980–1986 (2003).
15. Y. Wang, J. S. Nelson, Z. Chen, B. J. Reiser, R. S. Chuck, and R. S. Windeler, "Optimal wavelength for ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(12), 1411–1417 (2003).
16. R. Huber, D. C. Adler, and J. G. Fujimoto, "Buffered Fourier domain mode locking: Unidirectional swept laser sources for optical coherence tomography imaging at 370,000 lines/s," *Opt. Lett.* **31**(20), 2975–2977 (2006).
17. S. Makita, M. Yamanari, and Y. Yasuno, "High-speed and high-sensitive optical coherence angiography," *Proc. SPIE* **7372**, 73721M (2009).
18. M. K. K. Leung, A. Mariampillai, B. A. Standish, K. K. Lee, N. R. Munce, I. A. Vitkin, and V. X. D. Yang, "High-power wavelength-swept laser in Littman telescope-less polygon filter and dual-amplifier configuration for multichannel optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **34**(18), 2814–2816 (2009).
19. R. Huber, D. C. Adler, V. J. Srinivasan, and J. G. Fujimoto, "Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultrahigh-speed optical coherence tomography of the human retina at 236,000 axial scans per second," *Opt. Lett.* **32**(14), 2049–2051 (2007).
20. B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, T. Klein, and R. Huber, "Dispersion, coherence and noise of Fourier domain mode locked lasers," *Opt. Express* **17**(12), 9947–9961 (2009).
21. M. Chi, O. B. Jensen, J. Holm, C. Pedersen, P. E. Andersen, G. Erbert, B. Sumpf, and P. M. Petersen, "Tunable high-power narrow-linewidth semiconductor laser based on an external-cavity tapered amplifier," *Opt. Express* **13**(26), 10589–10596 (2005).
22. B. Adhimoolam, M. E. Klein, I. D. Lindsay, P. Groß, C. J. Lee, and K.-J. Boller, "Widely and rapidly tunable semiconductor master-oscillator fiber amplifier around 1080 nm," *IEEE Photon. Technol. Lett.* **18**(24), 2683–2685 (2006).
23. P. Gross, B. Adhimoolam, M. E. Klein, I. D. Lindsay, K. Hsu, and K. Boller, "9-Watt CW Swept-Wavelength Diode-Oscillator Yb-Fiber-Amplifier System," in *Conference on Lasers and Electro-Optics/Quantum Electronics and Laser Science Conference and Photonic Applications Systems Technologies*, Technical Digest (CD) (Optical Society of America, 2006), paper CFG5.
24. Y. Wang, W. Liu, J. Fu, and D. Chen, "Quasi-distributed fiber bragg grating sensor system based on a fourier domain mode locking fiber laser," *Laser Phys.* **19**(3), 450–454 (2009).
25. S. Marshall, L. Thrane, P. E. Andersen, C. Pedersen, and K. Hsu, "Frequency-swept laser light source at 1050 nm with higher bandwidth due to multiple semiconductor optical amplifiers in series," *Proc. SPIE* **7168**, 716824 (SPIE, 2009).
26. M. Y. Jeon, J. Zhang, and Z. Chen, "Characterization of Fourier domain mode-locked wavelength swept laser for optical coherence tomography imaging," *Opt. Express* **16**(6), 3727–3737 (2008).
27. C. Jirauschek, B. Biedermann, and R. Huber, "A theoretical description of Fourier domain mode locked lasers," *Opt. Express* **17**(26), 24013–24019 (2009).
28. M. Haverkamp, G. Kochem, and K. Boucke, "Single mode fiber coupled tapered laser module with frequency stabilized spectrum," *Proc. SPIE* **6876**, 68761D (2008).
29. W.-Y. Oh, S.-H. Yun, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "115 kHz tuning repetition rate ultrahigh-speed wavelength-swept semiconductor laser," *Opt. Lett.* **30**(23), 3159–3161 (2005).

## 1. Introduction

Optical coherence tomography (OCT) has become an important technique for biomedical imaging [1]. OCT can be divided into two domains, namely time domain-OCT and frequency domain-OCT. During recent years, frequency domain-OCT [2, 3] has developed rapidly, because it allows for significantly increased imaging speed and higher sensitivity [4]. In frequency domain-OCT, the light back-scattered from the sample interferes with light from a reference path, creating an interference pattern in the optical frequency domain. To retrieve the relevant information, one must sample the spectrum of the light exiting the interferometer, which can be done in one of the following two ways: In spectral domain-OCT, a spectrometer

is used in conjunction with a broadband light source. Alternatively, one can use a simple photo detector and a narrowband light source that sweeps its wavelength rapidly over a broad range [5, 6]. The latter technique, called swept source-OCT, is well suited for high speed imaging at wavelengths above 1000 nm, because it needs only readily available photo diodes for the detection. Spectral domain-OCT in this wavelength range requires usually InGaAs-based line cameras. These are expensive and have low pixel numbers, leading to a limited OCT ranging depth [7]. The simpler detection method of swept source-OCT allows also for dual balanced detection and comparably easy implementation of multi-spot imaging setups [8]. Furthermore, swept source-OCT is less prone to fringe washout effects caused by sample motion [9], and it can provide very high ranging depths [10].

One common implementation of a swept source is a laser based on a fiber ring resonator comprising a semiconductor optical amplifier (SOA) as gain medium and a tunable filter for wavelength selection [11, 12]. In contrast to a free-space resonator, a fiber-based setup enables implementing the Fourier domain mode-locking (FDML) technique in order to overcome the limitation in sweep velocity given by the build-up time of laser light in the cavity [13]. The concept of FDML is to synchronize the sweep rate of the tunable filter,  $f_{sw}$ , with the cavity round trip frequency,  $f_{rt}$ , in order to sustain uninterrupted lasing. To fulfill the frequency matching condition  $f_{sw} = f_{rt} = c / (n \cdot l_{res})$ , where  $c$  is the speed of light,  $l_{res}$  the length of the resonator, and  $n$  its effective index of refraction,  $f_{rt}$  must be in the range of sweep rates supported by the filter. Typically, one decreases  $f_{rt}$  to some tens or hundreds of kilohertz with a delay line of several kilometers length.

Light in the wavelength region around 1050 nm is well suited for retinal imaging. It allows for deeper penetration into the choroid than visible light and does not suffer from water absorption as severely as light with a wavelength above 1100 nm [14]. Furthermore, the dispersion in water, the main constituent of the vitreous, is minimal in the 1050 nm region, which is beneficial for maintaining a high depth resolution [15]. However, there are some challenges for the implementation of swept sources. SOAs for this wavelength are not as well-developed as those for the telecom bands (1300 nm or 1550 nm) and have significantly lower saturation power. Therefore, one often needs to post-amplify the output light of the swept source with a second SOA. Even though the sample power has to be limited for biological samples, e. g. to a few milliwatts for retinal imaging at 1050 nm, additional power can be required in order to compensate for losses in the imaging setup or for other purposes. For instance, buffering allows to “rectify” the sweep direction [16] or to achieve ultra-high A-scan rates [8] by splitting the laser output during one sweep into several “copies” and delaying them relative to each other, albeit at a power penalty of at least 6 dB. There are also OCT applications with multiple beams scanning the sample in parallel [17, 18]. Provided sufficient beam spacing, each beam can illuminate its target spot with the full allowed intensity. Another problem in the 1050 nm range is chromatic dispersion in standard single-mode fiber. In an FDML swept source, dispersion in the delay line limits the achievable tuning bandwidth, because frequency synchronization for all wavelengths simultaneously is impossible [19]. Under these conditions, extended photon cavity lifetime is only possible in a narrow wavelength band, while other spectral components exhibit reduced transmission through the tunable filter [20].

We propose a novel FDML light source configuration for the 1050 nm range that allows for high output power and broad bandwidth. We introduce a tapered amplifier as an alternative gain medium. This semiconductor gain element features a far higher saturation power than conventional SOAs due to its particular architecture. Previously, Chi *et al.* used a tapered amplifier in a high-power laser, tunable around 800 nm [21]. Adhimoolam and Groß *et al.* demonstrated wavelength-swept lasers at 1080 nm with sweep rates from 0.1 to 1 kHz based on a tapered amplifier in a free-space ring resonator [22, 23]. Here, we present the integration of a tapered amplifier into a fiber-based swept source and prove its feasibility for high-speed FDML operation.



Furthermore, we investigate the influence of dispersion by comparing the FDML performance with two different fibers as delay line: a standard single-mode fiber and a low-dispersion photonic crystal fiber (PCF). With the PCF, the effects of dispersion are significantly reduced, but its high insertion loss leads to lower overall performance in comparison to the standard fiber.

In both configurations, we achieve high FDML performance with an additional conventional SOA in the resonator. The extra gain provided by the SOA does not only compensate for intrinsic losses, it also helps to overcome the bandwidth-limiting effects of dispersion in the standard fiber. Thus, we can exploit the full tuning bandwidth of the tapered amplifier even in conjunction with the dispersive delay line. In contrast to other configurations with equal gain media in series [18, 24, 25], we use two different amplifiers with complementary characteristics. The conventional SOA provides a large small-signal gain, while the tapered amplifier features high saturation power. This combination allows for stable FDML operation with high output power and broad bandwidth at the same time.

This paper presents the developed light source setup (Sec. 2). It discusses the results of the characterization, along with observations made during the measurements, and shows OCT images acquired with the light source (Sec. 3). After summarizing the results (Sec. 4), it provides an outlook on the possibilities for further development (Sec. 5).

## 2. Setup

This section provides an overview over the light source setup (Sec. 2.1) and describes in detail the key components and their role within the system, namely the tapered amplifier (Sec. 2.2), the delay line (Sec. 2.3), and the auxiliary SOA (Sec. 2.4). The latter section also includes a discussion on the relation of dispersion and gain in FDML lasers.

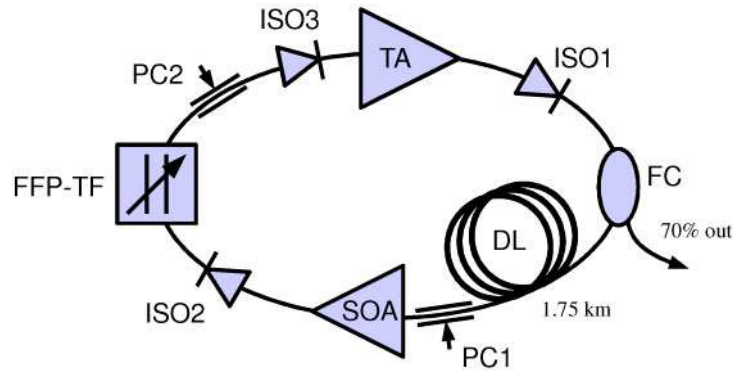


Fig. 1. Setup of the high-power FDML light source. TA: tapered amplifier including fiber-coupling optics; SOA: semiconductor optical amplifier, FFP-TF: fiber Fabry-Perot tunable filter; DL: delay line; FC: fiber coupler; ISO: optical isolator; PC: polarization controller.

### 2.1 Laser resonator

The developed light source setup (Fig. 1) is a fiber-based ring resonator. The key component is a tapered amplifier (Ferdinand-Braun-Institut, Leibniz-Institut für Höchstfrequenztechnik). Its output is focused into a single-mode fiber. A fiber coupler directs 70% of the light out of the cavity and the remaining 30% into a delay line (1.75 km fiber). An SOA (InPhenix) amplifies the light before it passes a fiber-coupled Fabry-Perot tunable filter (Micron Optics). The filter selects a narrow wavelength band (150 pm FWHM) that is fed back to the tapered amplifier. Optical isolators following the amplifiers and the filter ensure unidirectional lasing in the resonator and suppress back-reflections from the Fabry-Perot cavity. Polarization controllers in the cavity adjust the polarization state of the light at the amplifier inputs to match the axis of maximum gain. For practical reasons, we installed the polarization

controller for the tapered amplifier (PC2) on the input fiber of the isolator in front of it (ISO3).

## 2.2 Tapered amplifier

Tapered amplifiers are suitable gain media for fiber-based lasers with high output power. These devices are a type of SOA with a special waveguide architecture. On the input side, the waveguide has a straight narrow section that supports only the fundamental transverse mode of the light field. It is followed by the tapered section, where the waveguide slowly broadens, so that the mode field expands while maintaining its original single-mode profile. In contrast to conventional SOAs with a single-mode waveguide, tapered amplifiers allow for high drive currents (several amperes) and therefore provide high saturated output power (up to several watts), but still emit a beam of high quality, suitable for single-mode fiber coupling. We integrated a tapered amplifier into the fiber-resonator using free-space coupling optics (Fig. 2), because packaged and fiber-pigtailed modules are not yet commercially available.

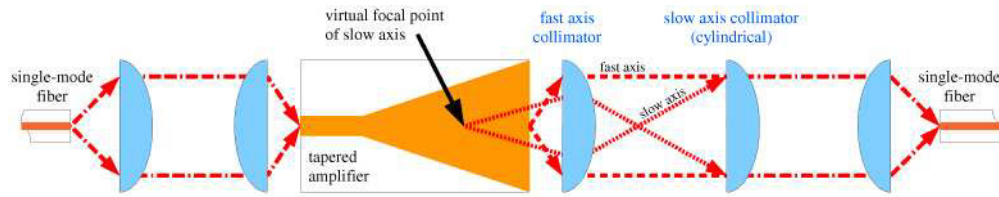


Fig. 2. The tapered amplifier is integrated into the fiber-based resonator by free-space coupling optics. Typical for tapered amplifiers is the astigmatism of the output beam. The fast axis (perpendicular to the taper plane, dashed arrows) emerges from a focal point on the crystal facet. The slow axis (within the taper plane, dotted arrows) has a virtual focal point within the tapered section. Therefore, an additional cylindrical lens is necessary to focus the light into a fiber.

The device we used is a single quantum well amplifier with a 1 mm long straight waveguide section and a 3 mm long tapered section with 4° full taper angle. With a drive current  $I_{TA} = 2.5$  A at 25°C, the amplified spontaneous emission (ASE) band extends approximately from 1030 to 1080 nm (FWHM) with a peak at 1060 nm (Fig. 3).

In a preliminary experiment, we tested the tuning bandwidth of the tapered amplifier in a low-speed (non-FDML) swept source. The setup was a laser resonator similar to that described in Sec. 2.1, but without the delay line and the additional SOA. With  $I_{TA} = 2$  A and a filter sweep rate  $f_{sw} \leq 1$  kHz, we achieved a total sweep range from 1025 to 1085 nm, which corresponds well with the ASE bandwidth. For  $f_{sw} > 1$  kHz, the backward scan output power decreased rapidly, and for  $f_{sw} > 3$  kHz also the forward scan power drops. These sweep rates are relatively low compared to SOA-based swept sources, which can usually maintain several 10 kHz, because tapered amplifiers have a lower gain. Including the fiber-coupling, the small-signal gain of our amplifier is roughly 15 dB for  $I_{TA} = 2.5$  A, while a typical fiber-coupled SOA features 20 dB or more. Concluding from these results, the tapered amplifier can most likely not provide sweep rates interesting for OCT imaging ( $\geq 10$  kHz) when used in a non-FDML fiber-ring laser configuration.

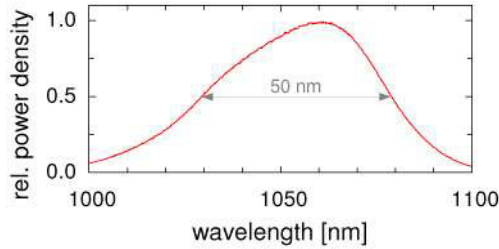


Fig. 3. Spontaneous emission spectrum of the tapered amplifier for 2.5 A drive current.

### 2.3 Delay line

The delay line decreases the resonator round trip frequency, allowing the sweep frequency of the tunable filter to be synchronized with it. The chosen length of 1.75 km results in a resonator round trip frequency of roughly 116 kHz, which is close to a mechanical resonance of the filter. We can thus achieve a large sweep amplitude with moderate drive currents.

We tested the light source using two different delay lines, one consisting of standard single-mode fiber and one made of a special low-dispersion photonic crystal fiber (PCF). The single-mode fiber (Corning HI-1060) has a low insertion loss, around 2 dB, but introduces a significant amount of chromatic dispersion. The longest and the shortest round trip time in the range of interest (1030 nm to 1100 nm) differ by approximately 4.5 ns. The PCF (NKT Photonics SC-5.0-1040) is tailored to have zero dispersion at 1040 nm. We do not have precise measurement data of the dispersion, but we estimated the maximum difference of round trip times to about 0.7 to 1.4 ns. The insertion loss of the PCF is comparably high for this application, around 10 dB. It originates partly from inherent attenuation ( $\sim 3.8$  dB/km according to the manufacturer test data) and partly from several splices between the PCF, the standard fiber that forms the rest of the resonator, and a mode-field adapting intermediate fiber.

### 2.4 Auxiliary SOA

The SOA is essential for high FDML performance. It increases the gain per round trip in the resonator substantially and compensates for the high insertion loss when the PCF delay line is used. In case of low loss and high dispersion, as with the HI-1060 delay line, the high gain counteracts the effects of dispersion, which would otherwise impair the FDML operation.

Several authors have studied how the dispersion-caused round trip mismatch affects an FDML light source. Huber *et al.* calculated a minimum line width for the tunable filter that allows light with a given mismatch to complete at least one round trip [19]. Biedermann *et al.* stated that the mismatch leads to reduced transmission through the tunable filter and estimated the maximum possible photon cavity lifetime in order to study the influence on the instantaneous laser line width [20].

Here, we investigate the effect of dispersion on the available FDML tuning bandwidth. Lasing is possible at wavelengths where the small-signal gain exceeds the total loss in the resonator. In addition to the intrinsic insertion loss of the components, dispersion leads under FDML operation to further wavelength-dependent loss in the tunable filter. This can be understood with the following consideration. Let the transmission window of the filter at time  $t_1$  be centered at the wavelength  $\lambda_1$ . The narrow band of transmitted light travels then once through the resonator within the round trip time  $\tau_{rt}(\lambda_1)$ . If the filter sweep period  $\tau_{sw}$  matches  $\tau_{rt}(\lambda_1)$ , the light arrives at the filter when the transmission window is again centered at  $\lambda_1$ , and passes with minimal loss. If the resonator exhibits chromatic dispersion,  $\tau_{rt}$  does not equal  $\tau_{sw}$  for most wavelengths. In this case, the transmission window and the band of arriving light are spectrally mismatched by  $\lambda_{mis}(\lambda_1) = v_{sw}(\lambda_1) \cdot [\tau_{rt}(\lambda_1) - \tau_{sw}]$ , where  $v_{sw}$  is the sweep velocity, i. e. the rate at which the filter wavelength changes (Fig. 4). The larger  $\lambda_{mis}$  is, the smaller is the

spectral overlap between the arriving light and the filter window, and hence the lower is the transmitted fraction of light. Towards the edges of the laser tuning spectrum where the small-signal gain is low, this additional loss can result in a negative net gain and thereby reduce the available tuning bandwidth.

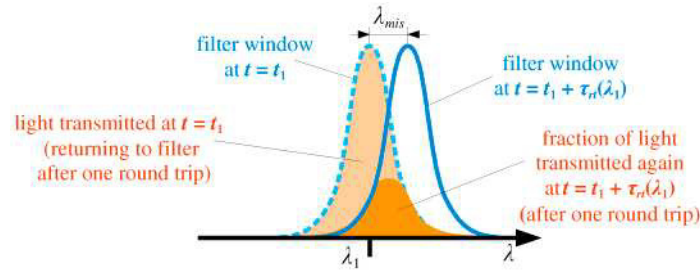


Fig. 4. Chromatic dispersion in an FDML resonator causes additional losses at the tunable filter. Light of wavelength  $\lambda_1$  has passed the filter at time  $t_1$  and returns after one round trip period  $\tau_r(\lambda_1)$ . If  $\tau_r(\lambda_1)$  does not match the filter sweep period  $\tau_{sw}$ , then the filter window is offset from  $\lambda_1$  and only a reduced fraction of the light is transmitted again.

For known filter sweep characteristics and dispersion in the resonator, one could calculate the “dispersion loss” as a function of the wavelength and add this term to the net gain spectrum of the laser. However, this calculation would not take any effects into account that modify the spectrum of light travelling through the resonator. Especially, frequency down-conversion by non-linear effects in the semiconductor gain chips can increase or reduce the dispersion loss. In case of the bi-directionally sweeping Fabry-Perot filter, the transmission becomes thus asymmetric for the two sweep directions, as Jeon *et al.* described earlier [26]. A quantitative calculation must therefore at least include the gain dynamics of the involved amplifiers, as demonstrated by Jirauschek *et al.* [27]. However, this is beyond the scope of this work. Nevertheless, the considerations made above allow us to make a qualitative statement: dispersion in an FDML resonator causes additional loss which, to a certain extent, can be compensated by high gain.

While the tapered amplifier can generate very high output power, it has lower small-signal gain than a conventional SOA due to its lower confinement factor. For  $I_{TA} = 2.5$  A, the fiber-coupled amplifier unit has a small-signal gain of about 15 dB (in contrast to about 20 dB of the SOA). Under non-ideal conditions, such as high dispersion or loss, the gain of the tapered amplifier alone is not sufficient for a well-operating FDML laser. In tests without the SOA, the light source showed only very poor FDML performance. The laser output fluctuated from sweep to sweep and exhibited strong relative intensity noise, while the total sweep bandwidth hardly exceeded 40 nm. Increasing the drive current up to 5 A did lead to slightly higher average power, but not to reduced fluctuations or noise. When we, on the other hand, tested the FDML laser with the SOA only, a sweep range up to 70 nm was possible, but with only few milliwatts of average power and with strong relative intensity noise.

In our novel configuration, the two different amplifiers work complementary: Like a pre-amplifier, the SOA raises the low light intensity at the end of the feedback loop to a useful input level for the tapered amplifier. The tapered amplifier then acts as a booster, providing high output power.

### 3. Results

This section covers the results of the light source characterization. First, we examine the operation characteristics of the system with both delay lines and discuss important observations (Sec. 3.1). Then, we compare the performance of both configurations in an interferometry setup and present images acquired with the light source (Sec. 3.2).

### 3.1 Light source characteristics

With the HI-1060 delay line, the light source allows for FDML operation with maximal tuning bandwidth for the sweep frequency  $f_{sw}$  ranging from 116.78 to 116.86 kHz. This is different from FDML systems at 1300 nm, where dispersion in the delay line is very low and the resonator round trip frequency  $f_{rt}$  is nearly constant within the entire sweep spectrum. At 1050 nm,  $f_{rt}$  varies significantly over the sweep range, so that the FDML operating frequency is no longer clearly defined.

The transient output power (Fig. 5a) shows a strong asymmetry between the forward sweep (from low to high wavelengths) and the backward sweep. If  $f_{sw}$  is tuned to the maximum round trip frequency within the sweep spectrum,  $f_{rt,max}$ , the light source runs stable with high output power during the forward sweep, while the backward sweep power decreases severely and is subject to strong amplitude fluctuations. For  $f_{sw} = f_{rt,min}$  the performance degrades only during the forward sweep, and for  $f_{rt,min} < f_{sw} < f_{rt,max}$  both sweep directions are partially affected.

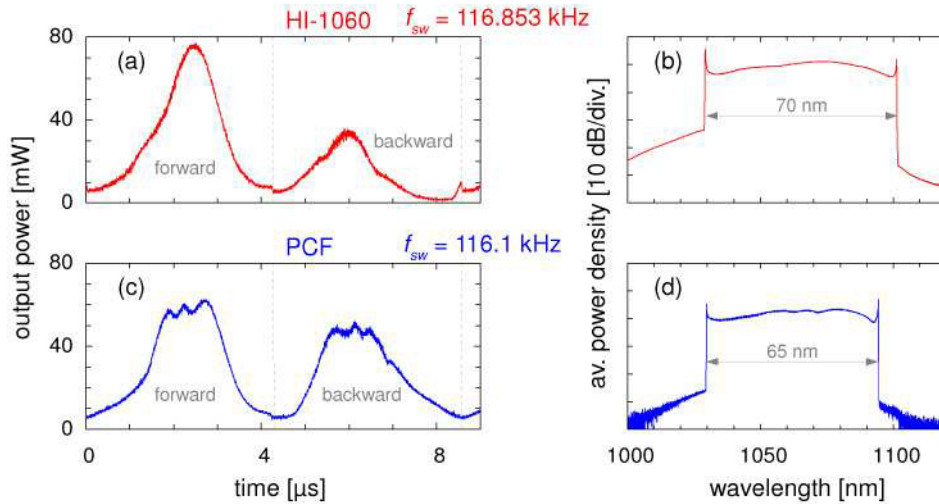


Fig. 5. The transient output power of the light source (a, c) is high, but there is a strong asymmetry between sweeping forward (increasing wavelength) or backward (decreasing wavelength). Even though the asymmetry is lower with the PCF-delay line, still only one sweep direction appears useful for OCT. As the averaged power spectra (b, d) show, the HI-1060 delay line allows for a slightly higher total sweep range than the PCF.

This phenomenon can be explained as a combined effect of chromatic dispersion in the delay line and frequency down-conversion due to non-linear processes in the semiconductor crystals. Because of the frequency shift, positive detuning of an FDML laser ( $f_{sw} > f_{rt}$ ) affects the backward sweep significantly stronger than the forward sweep, and vice versa for negative detuning ( $f_{sw} < f_{rt}$ ), as Jeon *et al.* discussed previously [26]. If  $f_{sw} = f_{rt,max}$ , the laser is positively detuned for the entire sweep range, and thus the performance deteriorates only during the backward sweep. Correspondingly, for  $f_{sw} = f_{rt,min}$  only the forward sweep is severely affected. The effect is particularly strong in our light source setup, because there are two semiconductor gain chips in series that shift the frequency. As a result, only one sweep direction appears useful for high quality OCT imaging. In terms of power and stability, the light source performs best when it is tuned for optimal forward sweep operation.

The average output power for  $f_{sw} = 116.853$  kHz and drive currents  $I_{TA} = 2.3$  A and  $I_{SOA} = 0.3$  A is 20 to 25 mW. During the forward sweep—which would be used for imaging—the average power is approximately 30 to 35 mW. These power levels are sufficient for most

ophthalmic applications. Even if one buffers the forward sweep in order to double the OCT A-scan rate, one has two outputs with at least 7 mW each to work with.

However, these output power levels are actually lower than expected. In a simple free-space cw-resonator, our tapered amplifier emitted several hundred milliwatts with 1 to 2 A drive current, and in general such devices can generate several watts of laser light [21, 28]. Apparently, the feedback in the current fiber-optic configuration is not sufficient to saturate the gain of the tapered amplifier. The SOA, on the other hand, works in the saturation regime and limits thereby the feedback to the tapered amplifier. In conjunction with losses caused by the fiber-coupling optics and the other components, this leads to the comparably low output. One could increase the power by optimizing the fiber-coupling, by using an SOA with higher saturation power, or by driving the tapered amplifier with a higher current.

The total sweep range is 70 nm (Fig. 5b), and the 3 dB-bandwidth after linearization in the optical frequency domain is 11.5 THz (~42 nm). This corresponds well with the tuning range of the tapered amplifier during the preliminary test (Sec. 2.2). Obviously, this FDML laser configuration exploits the gain bandwidth of the tapered amplifier very well, even though the resonator is subject to high chromatic dispersion. An adequate modulation of  $I_{SOA}$  during the sweep cycle can possibly increase the bandwidth even further by shaping the output spectrum flatter and broader.

With the PCF delay line, the sweep frequency range for FDML operation is narrower, 116.085 to 116.1 kHz, and the asymmetry in the transient output power (Fig. 5c) is significantly lower, both due to lower dispersion. Still, one sweep direction is subject to strong power fluctuations and does not appear useful for OCT. It is also difficult to adjust the polarization in order to achieve a smooth spectrum without dips. For  $f_{sw} = 116.1$  kHz and the same drive currents as above, the forward sweep is stable and has an average power around 30 mW. The total sweep range is 65 nm (Fig. 5d) and the 3 dB-bandwidth roughly 42 nm.

The characteristics of both configurations are remarkably similar because of common limiting factors. The saturation power of the SOA limits the output power of the light source, whereas the gain bandwidth of the tapered amplifier limits the sweep bandwidth. Regarding the effects of dispersion, the PCF-configuration is clearly closer to the ideal case, where both sweep directions exhibit symmetric output power. But due to the very high insertion loss, it does not improve the overall performance in this light source embodiment. However, the PCF could be of advantage in a light source with higher gain bandwidth, where dispersion has a stronger impact, or with higher sweep frequency, where the delay line is shorter and hence the insertion loss is lower.

### 3.2 Interferometry and imaging

In order to test the performance of the light source for OCT imaging, we generated point spread functions (PSF) in a Mach-Zehnder interferometer (MZI) with variable path length difference, using the output during the forward sweep (Fig. 6). For both delay lines, the PSFs have a width (3 dB) of 15  $\mu\text{m}$ , which is somewhat higher than the theoretical ideal value of 12  $\mu\text{m}$ , assuming a Gaussian spectrum with 42 nm FWHM. Still, the resulting axial resolution of 11  $\mu\text{m}$  in biologic tissue is adequate for OCT imaging.



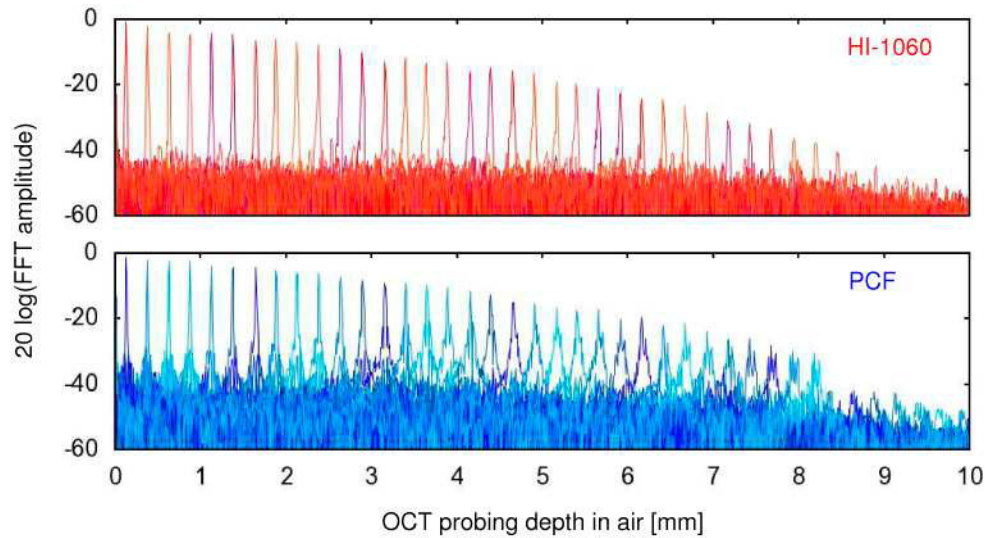


Fig. 6. The plots of point spread functions over a long range of OCT probing depths reveal better overall performance with the HI-1060 delay line (top). With the PCF (bottom), the signal roll-off is slightly slower, but the noise floor is higher and the point spread functions show larger side lobes, especially for long probing depths.

The signal roll-off as a function of the OCT probing depth  $z$  (optical path length difference divided by 2) is also similar for both fibers. An exponential fit to the PSF peaks (for  $z \leq 6$  mm) shows 3.4 dB/mm roll-off for the HI-1060 delay line (6 dB at  $z \approx 1.8$  mm) and 3.1 dB/mm for the PCF (6 dB at  $z \approx 1.9$  mm). Besides the slightly better roll-off, the PSFs have larger side lobes—especially for long probing depths—and a higher noise floor in the PCF configuration.

Due to the better overall performance, we continued the work with the light source using the HI-1060 delay line. We measured a shot noise limited sensitivity of 110 dB for 10 mW sample arm power in the MZI with interferometer coupling losses taken into account.

In order to prove the OCT capability of the light source, we recorded images of a slice of cucumber and of human skin *in vivo*. The images consist of 1200 A-scans with 500 data points. Each A-scan was acquired within 2.5  $\mu$ s during the forward sweep of the light source with approximately 2.5 mW on the sample. The signal from the dual balanced detector was digitized at a rate of 400 MS/s with 12 bit resolution and 200 MHz analog bandwidth.

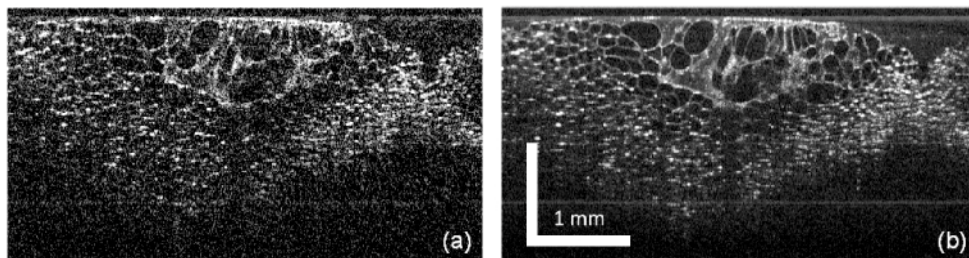


Fig. 7. OCT images of a slice of cucumber with a clearly visible cell structure and a penetration deeper than 1.5 mm into the water-rich tissue. The high imaging speed can be used to achieve a clearly visible reduction of the background noise, as the comparison of a single frame (a) and a sliding average over 10 frames (b) illustrates.

The cucumber images (Fig. 7) show clearly the cellular structure, and a penetration depth of more than 1.5 mm into the water-rich tissue is possible. Averaging over a number of B-frames can significantly reduce the noise, as the qualitative comparison of a single frame (Fig.

7a) and a sliding average over 10 B-scans (Fig. 7b) reveals. This shows the potential of speckle and background noise reduction while imaging at high speed. For the scale bar we assumed a refractive index of 1.33 in axial direction. The skin images were recorded at the finger tip (Fig. 8a) and the nail fold (Fig. 8b). A sliding average over 3 frames resulted in a good reduction of background noise. We rescaled the images assuming a refractive index of 1.4. Clearly visible features are the border between the thick stratum corneum at the finger tip and the lower parts of the epidermis, as well as the cross-section through the nail-plate and the epidermis structure in the cuticle region.

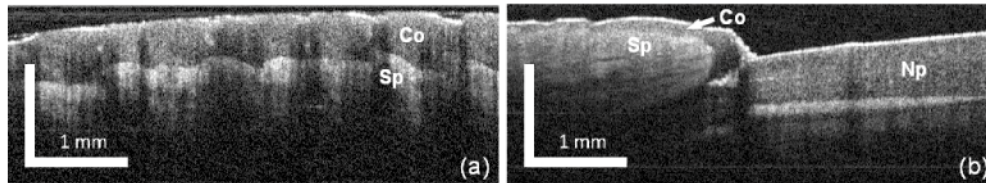


Fig. 8. OCT images of human skin in vivo. (a) Skin at the finger tip with a thick stratum corneum (Co) and a clearly visible border to the stratum spinosum (Sp). (b) Nail fold with a cross-section through the nail-plate (Np) and the epidermis structure in the cuticle region. The images are averaged over 3 frames.

#### 4. Conclusion

We constructed an FDML swept source with a tapered amplifier as gain medium, sweeping bi-directionally at a repetition rate of 116 kHz with an average output power of more than 30 mW during the forward sweep. With a total sweep bandwidth of 70 nm, we achieved an axial resolution of 15  $\mu\text{m}$  in air (11  $\mu\text{m}$  in tissue). As the measured values for sensitivity (110 dB) and signal roll-off (3.4 dB/mm) indicate, the light source is suitable for OCT imaging, which we confirmed by acquiring a number of images.

We compared the light source performance using a standard single-mode fiber and a low-dispersion photonic crystal fiber as delay line. Although the effects of dispersion were clearly reduced with the PCF delay line, it did not improve the performance because of its high insertion loss. With the high gain of an auxiliary SOA, on the other hand, we exploited the full gain bandwidth of the tapered amplifier even with the dispersive standard fiber delay line.

These results bring two important insights for future swept source development. (1) Tapered amplifiers are suitable gain media, when high output power is required. (2) High gain counteracts the effects of dispersion in an FDML system and can help to maintain a high sweep bandwidth.

#### 5. Future light source development

There are a number of possibilities both to improve our current swept source further and to continue research based on our results.

Due to the strong asymmetry of the output power between the two sweep directions, we used so far only the forward sweep for imaging. In other words, we operated with a 50% duty cycle. However, it would be straight forward to discard the backward sweep and to buffer the output in order to increase the A-scan to 233 kHz. Both outputs of the buffering stage would have sufficient power for OCT imaging (>7mW) without post-amplification.

One could also achieve a 100% duty cycle with full output power by using a tunable filter sweeping uni-directionally from low to high wavelengths. However, the fastest reported uni-directional sweep rate without buffering is 115 kHz [29]. In our case, we could therefore not increase the A-scan rate, only the exposure time. This could improve the imaging sensitivity, but at the same time, fringe wash-out effects due to sample motion might become stronger.

Even though the current configuration exploits the gain spectrum of the tapered amplifier very well, the sweep range can likely be broadened further by an adequate modulation of the



SOA drive current. The tapered amplifier we used is among those with the broadest gain bandwidth currently available. However, tapered amplifiers with even broader bandwidth are likely to be developed, and better OCT depth resolution may thus become possible.

By improving the feedback to the tapered amplifier, one can achieve higher output power, and one may expect reduced intensity noise and higher sensitivity. One could, for example, use an SOA with higher saturation power or optimize the fiber-coupling. The integration of a tapered amplifier into a fiber-pigtailed package, as demonstrated by Haverkamp *et al.* [28], could make the setup very stable and compact. As confirmed by preliminary tests, higher output power is also possible by increasing the tapered amplifier drive current. However, the fiber-coupling efficiency for higher currents must be investigated, and care has to be taken that none of the components in the resonator takes damage.

Although the low-dispersion fiber did not lead to superior performance in this light source embodiment, it still remains of interest for future swept source development. It might become useful for FDML lasers with higher sweep range, which are more severely affected by dispersion. Further studies are necessary to determine how large an amount of dispersion can be tolerated with sufficient gain, before actual dispersion-compensation becomes necessary. It is also possible to use the PCF in a light source with higher sweep frequency, since a shorter delay line has lower insertion loss.

### Acknowledgments

S. Marschall, P. Andersen, R. Huber, T. Klein, W. Wieser, and B. Biedermann acknowledge financial support by the European Union project FUN OCT (FP7 HEALTH, contract no. 201880). Furthermore, R. Huber, T. Klein, W. Wieser, and B. Biedermann acknowledge funding by the Emmy Noether program of the German Research Foundation (DFG, HU 1006/2-1). K. Hsu acknowledges the funding award IIP-0724231 of the US National Science Foundation.



### 3.3 Weitfeld Bildgebung mit MHz-OCT

Ytterbium dotierte Glasfasern werden durch optisches Pumpen zu polarisationsunabhängigen Verstärkern mit sehr hohen Ausgangsleistungen und Verstärkungen. Der Einsatz eines Ytterbium Verstärkers in einem FDML Laser ist erstmals in dem Artikel

T. Klein, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050nm Fourier domain mode-locked laser," *Optics Express* 19, 3044-3062 (2011)

beschrieben, welcher von mir gemeinsam mit W. Wieser, C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, und R. Huber verfasst wurde, und im folgenden Abschnitt<sup>4</sup> abgedruckt ist.

Weitere Besonderheiten im Laseraufbau sind die Standard Telekom-Glasfaser (SSMF), welche zur Reduktion der Polarisationsrotation auf eine Spule mit großem Durchmesser gewickelt wurde. Diese Glasfaser ist bei 1060nm nicht mehr monomodig, sondern unterstützt auch höhere transversale Moden. Deshalb wurden im FDML Laser bei dieser Wellenlänge bisher immer Spezialglasfasern eingesetzt, welche ~100x teurer als die Telekom-Glasfaser sind. Trotz der langen Resonatorlänge von mehr als einem Kilometer erfährt die Grundmode in der SSMF allerdings nur geringe Verluste. Später konnte auch nachgewiesen werden, dass die chromatische Dispersion gegenüber der Spezialglasfaser niedriger ist.

Der FDML Laser erreichte bei einer Zentralwellenlänge von 1060nm Abstimmraten von mehr als einem MHz, was erstmals „MHz-OCT“ am Auge ermöglichte. Um die Vorteile dieser hohen Geschwindigkeit aufzuzeigen, wurde ein neuer optischer Aufbau des Probenarmes realisiert, welcher ein Blickfeld von ca. 60° zur Bildgebung am hinteren Auge erlaubt. Zum ersten Mal konnten so Weitfeld-Aufnahmen der Netzhaut mit OCT erstellt werden. Die hohe Geschwindigkeit ermöglichte dabei die dichte isotrope Abtastung der Netzhaut. Durch diese dichte Abtastung konnten OCT Daten in beliebiger Richtung aus dem Datensatz extrahiert werden. Dies macht spezielle Scanprotokolle wie den Kreisscan um den Nervenkopf zur Glaukomdiagnose überflüssig, da jede beliebige Scantrajektorie im Nachhinein aus dem bereits aufgenommenen Datensatz extrahiert werden kann. Eine interessante Anwendung sind dabei tiefenaufgelöste Frontalansichten der Netzhaut und der Chorioidea. Diese En-Face Bilder geben eine schnelle Übersicht über die Morphologie einzelner Netzhautschichten, und können mit keiner anderen Bildgebungsmodalität erzeugt werden.

Durch eine neuartige Interferometertopologie konnte eine spektral breitbandige duale Balanzierung bei der Detektion und damit eine Schrotrausch-begrenzte Sensitivität erreicht werden.

---

<sup>4</sup> © 2011 Optical Society of America, Inc.

# Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050nm Fourier domain mode-locked laser

Thomas Klein, Wolfgang Wieser, Christoph M. Eigenwillig, Benjamin R. Biedermann and Robert Huber\*

*Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Fakultät für Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oettingenstr. 67, 80538 München, Germany*

*\*Robert.Huber@LMU.de*

**Abstract:** We demonstrate ultrahigh speed swept source retinal OCT imaging using a Fourier domain mode locked (FDML) laser. The laser uses a combination of a semiconductor optical amplifier and an ytterbium doped fiber amplifier to provide more than 50mW output power. The 1050nm FDML laser uses standard telecom fiber for the km long delay line instead of two orders of magnitude more expensive real single mode fiber. We investigate the influence of this “oligo-mode” fiber on the FDML laser performance. Two design configurations with 684,400 and 1,368,700 axial scans per second are investigated, 25x and 50x faster than current commercial instruments and more than 4x faster than previous single spot ophthalmic results. These high speeds enable the acquisition of densely sampled ultrawide-field data sets of the retina within a few seconds. Ultrawide-field data consisting of 1900 x 1900 A-scans with ~70° degrees angle of view are acquired within only 3 and 6 seconds using the different setups. Such OCT data sets, more than double as large as previously reported, are collapsed to a 4 megapixel high definition fundus image. We achieve good penetration into the choroid by hardware spectral shaping of the laser output. The axial resolution in tissue is 12μm (684kHz) and 19μm (1.37MHz). A series of new data processing and imaging extraction protocols, enabled by the ultrawide-field isotropic data sets, are presented. Dense isotropic sampling enables both, cross-sectional images along arbitrary coordinates and depth-resolved en-face fundus images. Additionally, we investigate how isotropic averaging compares to the averaging of cross-sections along the slow axis.

©2011 Optical Society of America

**OCIS codes:** (110.4500) Optical coherence tomography; (140.3600) Lasers, tunable; (170.5755) Retina scanning; (170.4470) Ophthalmology; (170.0110) Imaging systems; (170.4500) Optical coherence tomography.

---

## References and links

1. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, “Optical coherence tomography,” *Science* **254**(5035), 1178–1181 (1991).
2. A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, W. Drexler, G. Kamp, and H. Sattmann, “In vivo optical coherence tomography,” *Am. J. Ophthalmol.* **116**(1), 113–114 (1993).
3. E. A. Swanson, J. A. Izatt, M. R. Hee, D. Huang, C. P. Lin, J. S. Schuman, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, “In vivo retinal imaging by optical coherence tomography,” *Opt. Lett.* **18**(21), 1864–1866 (1993).
4. M. E. J. van Velthoven, D. J. Faber, F. D. Verbraak, T. G. van Leeuwen, and M. D. de Smet, “Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina,” *Prog. Retin. Eye Res.* **26**(1), 57–77 (2007).
5. L. M. Sakata, J. Deleon-Ortega, V. Sakata, and C. A. Girkin, “Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review,” *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **37**(1), 90–99 (2009).
6. C. K. Hitzenberger, P. Trost, P. W. Lo, and Q. Y. Zhou, “Three-dimensional imaging of the human retina by high-speed optical coherence tomography,” *Opt. Express* **11**(21), 2753–2761 (2003).

7. M. Choma, M. Sarunic, C. Yang, and J. Izatt, "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(18), 2183–2189 (2003).
8. J. F. de Boer, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **28**(21), 2067–2069 (2003).
9. R. Leitgeb, C. Hitzenberger, and A. Fercher, "Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(8), 889–894 (2003).
10. M. Wojtkowski, T. Bajraszewski, P. Targowski, and A. Kowalczyk, "Real-time in vivo imaging by high-speed spectral optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **28**(19), 1745–1747 (2003).
11. M. Wojtkowski, T. Bajraszewski, I. Gorczyńska, P. Targowski, A. Kowalczyk, W. Wasilewski, and C. Radzewicz, "Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography," *Am. J. Ophthalmol.* **138**(3), 412–419 (2004).
12. S. Yun, G. Tearney, J. de Boer, N. Iftimia, and B. Bouma, "High-speed optical frequency-domain imaging," *Opt. Express* **11**(22), 2953–2963 (2003).
13. R. Huber, M. Wojtkowski, and J. G. Fujimoto, "Fourier Domain Mode Locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography," *Opt. Express* **14**(8), 3225–3237 (2006).
14. W. Wieser, B. R. Biedermann, T. Klein, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-Megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second," *Opt. Express* **18**(14), 14685–14704 (2010).
15. M. W. Jenkins, D. C. Adler, M. Gargsha, R. Huber, F. Rothenberg, J. Belding, M. Watanabe, D. L. Wilson, J. G. Fujimoto, and A. M. Rollins, "Ultrahigh-speed optical coherence tomography imaging and visualization of the embryonic avian heart using a buffered Fourier Domain Mode Locked laser," *Opt. Express* **15**(10), 6251–6267 (2007).
16. R. Leitgeb, L. Schmetterer, W. Drexler, A. Fercher, R. Zawadzki, and T. Bajraszewski, "Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color Doppler Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(23), 3116–3121 (2003).
17. B. White, M. Pierce, N. Nassif, B. Cense, B. Park, G. Tearney, B. Bouma, T. Chen, and J. de Boer, "In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(25), 3490–3497 (2003).
18. B. Považay, B. Hofer, C. Torti, B. Hermann, A. R. Tumlinson, M. Esmaelpour, C. A. Egan, A. C. Bird, and W. Drexler, "Impact of enhanced resolution, speed and penetration on three-dimensional retinal optical coherence tomography," *Opt. Express* **17**(5), 4134–4150 (2009).
19. V. J. Srinivasan, D. C. Adler, Y. L. Chen, I. Gorczyńska, R. Huber, J. S. Duker, J. S. Schuman, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**(11), 5103–5110 (2008).
20. A. Unterhuber, B. Považay, B. Hermann, H. Sattmann, A. Chavez-Pirson, and W. Drexler, "In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm - enhanced penetration into the choroid," *Opt. Express* **13**(9), 3252–3258 (2005).
21. D. M. de Bruin, D. L. Burnes, J. Loewenstein, Y. Chen, S. Chang, T. C. Chen, D. D. Esmaili, and J. F. de Boer, "In vivo three-dimensional imaging of neovascular age-related macular degeneration using optical frequency domain imaging at 1050 nm," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**(10), 4545–4552 (2008).
22. E. C. W. Lee, J. F. de Boer, M. Mujat, H. Lim, and S. H. Yun, "In vivo optical frequency domain imaging of human retina and choroid," *Opt. Express* **14**(10), 4403–4411 (2006).
23. Y. Yasuno, Y. Hong, S. Makita, M. Yamanari, M. Akiba, M. Miura, and T. Yatagai, "In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography," *Opt. Express* **15**(10), 6121–6139 (2007).
24. B. Považay, B. Hermann, B. Hofer, V. Kajić, E. Simpson, T. Bridgford, and W. Drexler, "Wide-field optical coherence Tomography of the Choroid in Vivo," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**(4), 1856–1863 (2009).
25. B. Považay, B. Hermann, A. Unterhuber, B. Hofer, H. Sattmann, F. Zeiler, J. E. Morgan, C. Falkner-Radler, C. Glittenberg, S. Blinder, and W. Drexler, "Three-dimensional optical coherence tomography at 1050 nm versus 800 nm in retinal pathologies: enhanced performance and choroidal penetration in cataract patients," *J. Biomed. Opt.* **12**(4), 041211–041217 (2007).
26. K. Bizheva, R. Pflug, B. Hermann, B. Povazay, H. Sattmann, P. Qiu, E. Anger, H. Reitsamer, S. Popov, J. R. Taylor, A. Unterhuber, P. Ahnelt, and W. Drexler, "Optophysiology: depth-resolved probing of retinal physiology with functional ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **103**(13), 5066–5071 (2006).
27. V. J. Srinivasan, M. Wojtkowski, J. G. Fujimoto, and J. S. Duker, "In vivo measurement of retinal physiology with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **31**(15), 2308–2310 (2006).
28. S. Hariri, A. A. Moayed, A. Dracopoulos, C. Hyun, S. Boyd, and K. Bizheva, "Limiting factors to the OCT axial resolution for in-vivo imaging of human and rodent retina in the 1060 nm wavelength range," *Opt. Express* **17**(26), 24304–24316 (2009).
29. Y. Chen, D. L. Burnes, M. de Bruin, M. Mujat, and J. F. de Boer, "Three-dimensional pointwise comparison of human retinal optical property at 845 and 1060 nm using optical frequency domain imaging," *J. Biomed. Opt.* **14**(2), 024016–024015 (2009).
30. Y. Wang, J. Nelson, Z. Chen, B. Reiser, R. Chuck, and R. Windeler, "Optimal wavelength for ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(12), 1411–1417 (2003).
31. B. Potsaid, I. Gorczyńska, V. J. Srinivasan, Y. L. Chen, J. Jiang, A. Cable, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed spectral / Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second," *Opt. Express* **16**(19), 15149–15169 (2008).

32. B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second," *Opt. Express* **18**(19), 20029–20048 (2010).
33. C. M. Eigenwillig, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060 nm," *Journal of Biophotonics*, n/a-n/a (2010).
34. T. Bonin, G. Franke, M. Hagen-Eggert, P. Koch, and G. Hüttmann, "In vivo Fourier-domain full-field OCT of the human retina with 1.5 million A-lines/s," *Opt. Lett.* **35**(20), 3432–3434 (2010).
35. A. Sakamoto, M. Hangai, and N. Yoshimura, "Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases," *Ophthalmology* **115**(6), 1071–1078, (2008).
36. S. Jiao, R. Knighton, X. Huang, G. Gregori, and C. Puliafito, "Simultaneous acquisition of sectional and fundus ophthalmic images with spectral-domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **13**(2), 444–452 (2005).
37. S. Jiao, C. Wu, R. W. Knighton, G. Gregori, and C. A. Puliafito, "Registration of high-density cross sectional images to the fundus image in spectral-domain ophthalmic optical coherence tomography," *Opt. Express* **14**(8), 3368–3376 (2006).
38. I. Gorczynska, V. J. Srinivasan, L. N. Vuong, R. W. S. Chen, J. J. Liu, E. Reichel, M. Wojtkowski, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Projection OCT fundus imaging for visualising outer retinal pathology in non-exudative age-related macular degeneration," *Br. J. Ophthalmol.* **93**(5), 603–609 (2009).
39. L. Kagemann, H. Ishikawa, G. Wollstein, M. Gabriele, and J. S. Schuman, "Visualization of 3-D high speed ultrahigh resolution optical coherence tomographic data identifies structures visible in 2D frames," *Opt. Express* **17**(5), 4208–4220 (2009).
40. S. Marschall, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, K. Hsu, K. P. Hansen, B. Sumpf, K.-H. Hasler, G. Erbert, O. B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, and P. E. Andersen, "Fourier domain mode-locked swept source at 1050 nm based on a tapered amplifier," *Opt. Express* **18**(15), 15820–15831 (2010).
41. B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, T. Klein, and R. Huber, "Dispersion, coherence and noise of Fourier domain mode locked lasers," *Opt. Express* **17**(12), 9947–9961 (2009).
42. H. C. Lefevre, "Single-mode fibre fractional wave devices and polarisation controllers," *Electron. Lett.* **16**(20), 778–780 (1980).
43. R. Huber, D. C. Adler, V. J. Srinivasan, and J. G. Fujimoto, "Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultra-high-speed optical coherence tomography of the human retina at 236,000 axial scans per second," *Opt. Lett.* **32**(14), 2049–2051 (2007).
44. D. Gloge, "Weakly guiding fibers," *Appl. Opt.* **10**(10), 2252–2258 (1971).
45. I. V. Hertel, W. Muller, and W. Stoll, "Kinematic model for oligo-mode action of a CW dye-laser," *IEEE J. Quantum Electron.* **13**(1), 6–9 (1977).
46. R. G. Lamont, K. O. Hill, and D. C. Johnson, "Tuned-port twin biconical-taper fiber splitters: fabrication from dissimilar low-mode-number fibers," *Opt. Lett.* **10**(1), 46–48 (1985).
47. S. Ramachandran, "Dispersion-tailored few-mode fibers: A versatile platform for in-fiber photonic devices," *J. Lightwave Technol.* **23**(11), 3426–3443 (2005).
48. R. Huber, D. C. Adler, and J. G. Fujimoto, "Buffered Fourier domain mode locking: Unidirectional swept laser sources for optical coherence tomography imaging at 370,000 lines/s," *Opt. Lett.* **31**(20), 2975–2977 (2006).
49. W.-Y. Oh, B. J. Vakoc, M. Shishkov, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, ">400 kHz repetition rate wavelength-swept laser and application to high-speed optical frequency domain imaging," *Opt. Lett.* **35**(17), 2919–2921 (2010).
50. A. C. Akcay, J. P. Rolland, and J. M. Eichenholz, "Spectral shaping to improve the point spread function in optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **28**(20), 1921–1923 (2003).
51. J. Gong, B. Liu, Y. L. Kim, Y. Liu, X. Li, and V. Backman, "Optimal spectral reshaping for resolution improvement in optical coherence tomography," *Opt. Express* **14**(13), 5909–5915 (2006).
52. W. Drexler, "Ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.* **9**(1), 47–74 (2004).
53. F. J. Harris, "On the Use of Windows for Harmonic Analysis with the Discrete Fourier Transform," *Proc. IEEE* **66**(1), 51–83 (1978).
54. C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, G. Palte, and R. Huber, "K-space linear Fourier domain mode locked laser and applications for optical coherence tomography," *Opt. Express* **16**(12), 8916–8937 (2008).
55. L. Kou, D. Labrie, and P. Chylek, "Refractive indices of water and ice in the 0.65- to 2.5- $\mu$ m spectral range," *Appl. Opt.* **32**(19), 3531–3540 (1993).
56. B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, G. Palte, D. C. Adler, V. J. Srinivasan, J. G. Fujimoto, and R. Huber, "Real time en face Fourier-domain optical coherence tomography with direct hardware frequency demodulation," *Opt. Lett.* **33**(21), 2556–2558 (2008).
57. A. G. Podoleanu, "Unbalanced versus balanced operation in an optical coherence tomography system," *Appl. Opt.* **39**(1), 173–182 (2000).
58. C. C. Rosa, and A. G. Podoleanu, "Limitation of the achievable signal-to-noise ratio in optical coherence tomography due to mismatch of the balanced Receiver," *Appl. Opt.* **43**(25), 4802–4815 (2004).
59. S. Moon, and D. Y. Kim, "Normalization detection scheme for high-speed optical frequency-domain imaging and reflectometry," *Opt. Express* **15**(23), 15129–15146 (2007).
60. Y. Chen, D. M. de Bruin, C. Kerbage, and J. F. de Boer, "Spectrally balanced detection for optical frequency domain imaging," *Opt. Express* **15**(25), 16390–16399 (2007).
61. A. M. Rollins, and J. A. Izatt, "Optimal interferometer designs for optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **24**(21), 1484–1486 (1999).

62. A. R. Tumlinson, B. Hofer, A. M. Winkler, B. Povazay, W. Drexler, and J. K. Barton, "Inherent homogenous media dispersion compensation in frequency domain optical coherence tomography by accurate k-sampling," *Appl. Opt.* **47**(5), 687–693 (2008).
63. M. Wojtkowski, V. Srinivasan, T. Ko, J. Fujimoto, A. Kowalczyk, and J. Duker, "Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation," *Opt. Express* **12**(11), 2404–2422 (2004).
64. A. J. den Dekker, and A. van den Bos, "Resolution: a survey," *J. Opt. Soc. Am. A* **14**(3), 547–557 (1997).
65. R. Engbert, and R. Kliegl, "Microsaccades uncover the orientation of covert attention," *Vision Res.* **43**(9), 1035–1045 (2003).
66. American National Standards Institute, "American National Standard for Safe Use of Lasers, ANSI Z136.1", (2007).

## 1. Introduction

Optical coherence tomography (OCT) can provide cross-sectional images and three dimensional data sets of biological tissue in vivo [1]. In ophthalmology, OCT enables the investigation of the layered structure of the ocular fundus [2, 3]. OCT is already in clinical use for non-invasive imaging of the human retina, enabling identification of pathologies and monitoring of therapy [4, 5]. With time-domain OCT, axial scan rates are limited even with sophisticated scan protocols due to limited speed of the scanning delay line [6]. The introduction of Fourier domain (FD) techniques paved the way to higher imaging speeds, while providing superior sensitivity compared to the original time domain approach [7–11]. In FD-OCT, the interference spectrum generated by backscattered light from the sample and from a reference mirror is measured. This is usually implemented with either a broadband light source plus a spectrometer with a line scan camera (spectral domain OCT/SD-OCT [10]), or with a wavelength swept laser plus photo detector (swept source OCT/SS-OCT, also known as optical frequency domain imaging/OFDI [12]).

Fourier domain mode locking (FDML) [13] has recently enabled high quality SS-OCT imaging at unprecedented acquisition speeds of up to  $4 \times 5,200,000$  axial scans per second [14]. Ultrahigh speed OCT imaging has distinct advantages over lower speed systems. First, transient dynamics of the sample can only be resolved at characteristic frequencies well below imaging speed. Higher imaging speed can both increase update rate and provide 3D instead of 2D information [15]. An increased axial scan rate also gives access to larger flow speeds in Doppler OCT [16, 17]. Second, for densely sampled data sets, the total number of axial scans scales quadratically with the lateral dimension of the sample. Thus the total acquisition time rises dramatically with increasing sample size. Whereas this might be no problem for ex vivo studies, in vivo OCT imaging acquisition times are usually restricted to a few seconds due to sample motion. Hence either images are restricted to small areas or dense sampling is not possible [18]. Third, dense sampling does not only increase the amount of recorded information, but it also allows for advanced averaging methods in post-processing [19]. This is a considerable advantage over other averaging methods that require fixing of the averaging area prior to data acquisition.

In contrast to the wavelength region around 850nm, commonly used for retinal OCT imaging, scattering is reduced in the 1050nm water window. Hence retinal OCT imaging at 1050nm provides increased penetration into the choroid [20–22]. This permits reconstruction of choroidal vessels [23], and allows for deeper penetration of depth-resolved en-face images of the fundus [18, 24]. Furthermore, the imaging performance is improved in cataract patients [25]. Another advantage of the 1050nm range for OCT is that the retina is not stimulated at these long wavelengths, which enables unperturbed OCT surveillance of retinal stimulation with visible light [26, 27]. The drawbacks of the 1050nm wavelength range are limited axial resolution due to water absorption [28] and slightly less contrast between retinal layers than at 850nm [29]. Although the best achievable axial resolution is limited when restricting the 1050nm spectrum to the water window, the degradation of resolution over depth caused by dispersion is lower at 1050nm compared to 850nm, due to the zero dispersion wavelength of water at ~1000nm [30].

At 850nm, the highest imaging speed is currently achieved in SD-OCT with fast line cameras, yielding speeds of up to 312,500 axial scans per second [31]. Around 1050nm, line

scan cameras are currently restricted to readout speeds below 100kHz, and the highest axial scan rates of up to 2 x 200kHz were recently presented by Potsaid et. al. with a two-spot SS-OCT setup [32]. Until now, the highest axial scan rates with a single spot have been performed with an FDML laser based SS-OCT setup at up to 249kHz axial scan rate [19] and with a non-laser source at an equivalent line rate of 340kHz [33]. Recently, a swept source full-field setup achieved record axial line rates of 1.5MHz over a small volume [34]. Retinal imaging can benefit from advantages of ultrahigh speed OCT mentioned earlier: Averaging has been clinically proven to increase signal to noise ratio, hence improving ophthalmologists' ability to distinguish retinal structures [35]. Simultaneous acquisition of high-density cross-sectional and fundus images [36] over larger areas requires co-registration protocols, if the imaging speed is not high enough [37]. For ultrahigh-speed systems, depth resolved en-face reconstructions of the fundus become feasible [18, 24, 38, 39]. Nevertheless, dense isotropic sampling [18] restricted the imaged area to a  $\sim 30^\circ \times 30^\circ$  field of view, even for the fastest published systems so far [24, 32]. This restriction complicates direct comparison and co-registration with standard clinical methods. Clinical fundus cameras usually allow taking a  $45^\circ$  field of view, while lasers scanning ophthalmoscopes may produce even larger fields of view. For instance, the Optos Optomap SLO covers up to 200 internal degrees of the retina. Note that this corresponds to  $100^\circ$  field of view with the more common "external" notation used throughout this paper.

The paper is organized as follows. In the next section, the FDML laser swept source is presented and characterized, followed by the data acquisition setup in section 3. Subsequently, ultrahigh speed ultrawide-field retinal imaging with our setup is presented. In the conclusion, we give a brief discussion of the work.

## 2. FDML laser based swept source setup and characterization

### 2.1. FDML laser design considerations and cavity layout

While FDML lasers are the highest performing 1300nm light sources for many applications [13–15], there are three problems that need to be considered for operation at 1050nm: (A) chromatic polarization rotation, (B) chromatic dispersion and (C) the relatively high cost of the optical delay line. While the delay line cost is only of economic interest for future commercialization, it is clear that (A) and (B) are detrimental to the main performance indicators for applications in OCT imaging: (1) Output power, (2) axial resolution, (3) relative intensity noise (RIN) and (4) sensitivity roll-off.

In the following we will describe how to overcome problems (A) and (C), which in turn improves the first three performance indicators, leading to high output power, acceptable resolution and low intensity noise. Attempts to overcome chromatic dispersion would very likely improve the last performance indicator, i.e. sensitivity roll-off [40, 41].

Our approach to the presented problems is threefold: First, chromatic polarization rotation is strongly reduced by increasing the diameter of the delay line fiber spool. Second, standard telecom single mode fiber is used in the delay line, reducing cost of the delay line by two orders of magnitude. Third, an additional ytterbium (Yb) amplifier in the FDML laser cavity increases gain and output power considerably.

State of the art semiconductor optical amplifiers (SOAs) in the 1050nm wavelength range exhibit strong polarization dependent gain. It is therefore necessary to manage the polarization of light in the cavity. While fiber-loop polarization controllers allow the adjustment of virtually any polarization state for one wavelength, it is not possible to precisely control the polarization in a broad wavelength range as required in swept-source OCT. Hence, polarization rotation needs to be minimized in the cavity in order to enable a broad laser output spectrum. In an FDML laser, polarization rotation occurs almost exclusively in the passive fiber components, of which the delay line has by far the longest fiber length. Being several hundred meters to kilometers long, the delay fiber is always wound on a compact spool. Birefringence depends on the spool radius  $R$  and scales with  $R^{-2}$  [42]. We wound the delay line on a 28" bicycle rim ( $\sim 62$ cm inner diameter) with a custom



built fiber spooling machine, thereby theoretically reducing birefringence in the cavity up to a factor of about  $(62/17)^2=13$  compared to common fiber spools with a radius of about 17cm. This ensures stable FDML operation over hours without manual polarization adjustments, which is a significant improvement over previous setups [19, 43].

Until now, all published FDML lasers employed single mode fiber which only supports one transverse mode at the respective operation wavelength [19, 40, 43]. At 1050nm, only specialized fibers such as Corning HI1060 offer true single mode operation. However, these specialized fibers are about two orders of magnitude more expensive than standard single mode fibers (SSMF) such as Corning SMF28 or OFS Allwave ZWP. This made the delay fiber one of the most expensive components in 1050nm FDML lasers, potentially impeding commercialization. SSMF are produced in large scale for the telecommunications industry, resulting in a very low price per meter. Below their cutoff wavelength of around 1280nm, SSMF can support higher transverse modes besides the fundamental mode. Nevertheless, and in contrast to multi mode fibers, which support  $\gg 100$  modes, only a few modes can propagate around 1050nm [44]. In consequence, and in analogy to oligo-mode operation of bulk lasers [45], we term this type of fiber oligo-mode fiber (OMF). OMF is sometimes also referred to as low-mode-number fiber [46], or few-mode fiber [47]. Fiber modes are eigen-solutions of the characteristic fiber propagation equation. Hence, energy is only transferred between modes at perturbations to the original symmetry and material properties. For our delay line, higher modes would either experience increased damping or reduced overlap with the fundamental mode at the boundary to the next component after the delay line, which needs to have true single mode pigtails for proper functionality. Both effects would simply sum up to higher loss of the delay line. However, we verified experimentally that OMF based delay line (OFS Allwave ZWP) has loss similar to a HI1060 based delay line of same length. Transition loss by mode field mismatch is partially compensated by a lower intrinsic fiber loss of OMF compared to specialized SMF. For instance, Corning specifies a loss of 1.5dB/km for HI1060 compared to  $\sim 0.8$ dB/km intrinsic loss for SMF28. Nevertheless, we further decreased the transition loss by fusion splicing HI1060 pigtails to the OMF delay line. We checked that only the fundamental mode in the OMF part is excited by observing the far field intensity of  $\sim 1$ m SSMF (OFS Allwave) with a CCD camera. Light in the 1050nm range was launched via true single mode fiber (Corning HI1060), both fibers having FC/APC ends.

While loss in the delay fiber itself is not critical, 1050nm fiber components exhibit higher loss and lower gain than their telecommunication wavelength counterparts. Additionally, chromatic dispersion is much stronger, creating additional loss and limiting the output spectrum [43]. In a previous experiment, a tapered amplifier (TA) was inserted into the cavity as an additional gain element apart from an SOA [40]. The system provided better performance than previous setups, but the output power was not as high as expected and the coupling to the TA inserted a free space path in the otherwise compact fiber cavity. Hence, instead of the TA, we employ an ytterbium doped fiber amplifier (YDFA). Approximately 16cm of highly doped fiber (Liekki Yb1200-4/125) provides good amplification bandwidth and inherent safety concerning both laser self damage and patient safety. This length provides enough gain and simultaneously has a limited amount of energy stored as population inversion.

Apart from modifications as described, the cavity layout is similar to previous FDML setups (Fig. 1). In FDML lasers, the cavity length is determined by the sweep speed of the tunable wavelength filter. We drive our fiber Fabry-Perot tunable filter (Lambdaquest, LLC., special “no gel” version) sinusoidally near a mechanical resonance at 171kHz. Subsequently, the so called “buffering” technique of time-multiplexing multiple sweeps to increase the sweep rate was used [48, 49]. The intracavity SOA current was modulated with a fast laser diode driver (Wieserlabs WL-LDC10D). During the time intervals the SOA was switched off, only a limited amount of ASE from the YDFA was observed. Using a 4x or an 8x buffer stage, the sweep rate was increased to 684kHz and 1.37MHz, respectively.

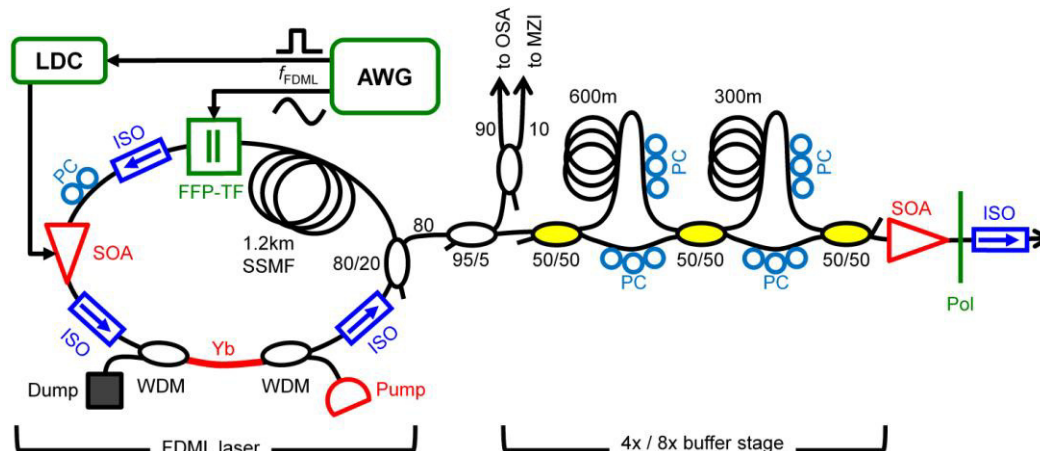


Fig. 1. FDML laser and buffer stage layout. AWG: arbitrary waveform generator; LDC: laser diode controller; FFP-TF: fiber Fabry-Perot tunable filter; ISO: isolator; SOA: semi-conductor optical amplifier; PC: polarization controller; Dump: beam dump; WDM: wavelength division multiplexer; Yb: ytterbium doped fiber; SSMF: standard single mode fiber (OFS Allwave ZWP); Pump: 978nm pump diode; OSA: optical spectrum analyzer; MZI: Mach-Zehnder interferometer; Pol: polarizer.

The buffer factor could be conveniently switched by connecting or disconnecting the last buffer element (not shown in Fig. 1) with FC/APC connectors. Light is coupled out directly after the YDFA to provide the highest possible amount of output power. A high output coupling ratio also decreases the incident power on the following components. At a sweep rate of 684kHz and ~160mW pump diode power, 47mW average power at a sweep range of 80nm was observed directly after the laser output. Since at 684kHz the laser duty cycle is only 25% due to buffering, the instantaneous power for the active sweep reached values of up to several hundred mW in the sweep center. At 1.37MHz sweep rate and a sweep range of 60nm, an output power of 42mW was achieved at ~160mW pump diode power. The filter suffered mechanical damage when we tried to increase the sweep range further. To ensure a long filter lifetime and for various reasons that will be explained in the following sections, we limited the sweep range to 72nm (684kHz) and 43nm (1.37MHz) for characterization and imaging with another filter of the same type (Fig. 2). Apart from the sweep range, the performance was similar to that with the first filter.

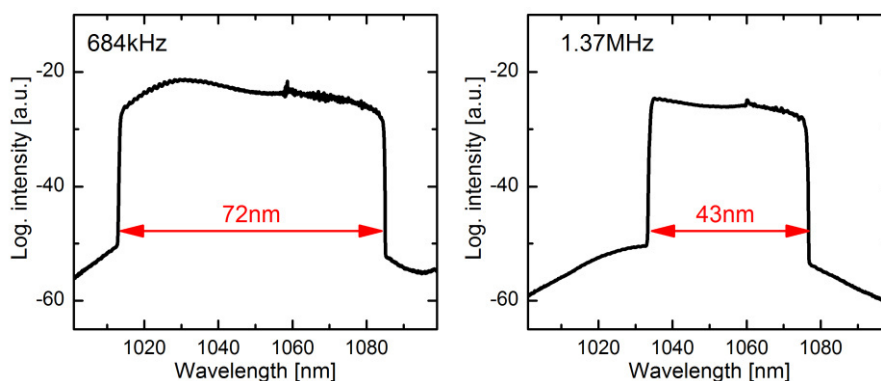


Fig. 2. Output spectra directly after the laser cavity for 684kHz and 1.37MHz sweep rates.

## 2.2. Spectral shaping

For OCT imaging, the respective output powers and spectral shapes of each buffered sweep should be equal. If this is not the case, the different brightness of adjacent axial scans leads to stripe-pattern artifacts in the B-frames and in the en face visualizations of the recorded data set. Taking into account the chromatic dependence of the coupler splitting ratios, it is straightforward to show that equal powers and shapes are not possible with buffer stages that have a higher multiplexing factor than two. Therefore, we use an additional “booster” SOA after the buffer stage. The SOA current is controlled via a Labview program which enables precise control of the spectral shape of each buffered sweep.

Previous research in spectral shaping for OCT focused mainly on axial resolution [50], which sometimes leads to spectral shapes that produce strong side lobes in the axial point spread function (PSF) of the OCT image [51]. It is sometimes claimed that a Gaussian spectrum is ideal for OCT imaging since it does not produce side lobes [52], and spectral shaping has often been carried out with a target Gaussian spectrum [28]. However, since an exact Gaussian shape has by definition power contributions from zero to infinite wavelengths, it is not possible to generate a true Gaussian spectrum in real world experiments. Thus, the Gaussian spectra are cropped and sidelobes are generated. In fact, (approximate) Gaussian fringe envelopes do not have a good ratio of side lobe suppression to resolution compared to other known envelopes [53]. Side lobe suppression, side lobe roll-off and full width at half maximum should be well balanced by an optimized, often non-Gaussian, fringe envelope [14, 54].

Apart from these PSF related considerations, spectral shaping also has an impact on system sensitivity, if the absorption in the sample or on the way to the sample is taken into account. For instance, the spectral dependence of water absorption in the 1050nm wavelength range reduces the number of backscattered photons from the retina with increasing distance from the absorption minimum at around 1060nm. For the presented ultrahigh imaging speeds of up to 1.37MHz, we employed a Hann shape as compromise between axial resolution and sensitivity. The Hann shape has a rather steep edge, which means that most of the optical power is located in the center of the wavelength sweep. In our case, this center is at about 1050nm, which concentrates power near the water absorption minimum [55]. Hence image penetration is enhanced compared to the unshaped spectrum. Spectral shaping was performed by iteratively changing the transient current of the booster SOA after the buffer stage [56]. The required change in the SOA drive current after each shaping step was determined by the difference between the reference arm spectrum of the OCT setup and the target shape. For spectral shaping, we did neither take into account the exact shape of water absorption nor the time-wavelength nonlinearity of the source. Both effects are small for our spectral shape and the high buffering ratios. Due to the steep wings of the Hann shape, only a small amount of power would be transferred from center to outer parts of the spectrum. With 4x and 8x buffering, the time-wavelength dependence is also already close to linear.

## 2.3. Swept source characterization

Figure 3 (left) shows fringes generated with an additional recalibration arm in the OCT interferometer (see section 3.1 and Fig. 4) and sensitivity roll-offs acquired with a motorized Mach-Zehnder interferometer for both 684kHz (top) and 1.37MHz (bottom). The fringe envelopes of all 4 or 8 buffered sweeps are very similar, which is a consequence of spectral shaping with a Hann target shape after the buffer stage, as discussed in the previous section. The coherence properties are only slightly affected by loss in the buffer stage and the subsequent amplification in the booster SOA. Thus all buffered sweeps show similar sensitivity roll-off. Figure 3 (right) shows the sensitivity roll-offs recorded with a 5GS/s 8 bit oscilloscope over almost the entire range for retinal imaging. Interestingly, the sensitivity roll-off at 684kHz is comparable to the one at 1.37MHz, despite a 2x higher buffering factor. This is due to the fact that the coherence is largest in the center of the sweep, which is resonant to the cavity round trip time.

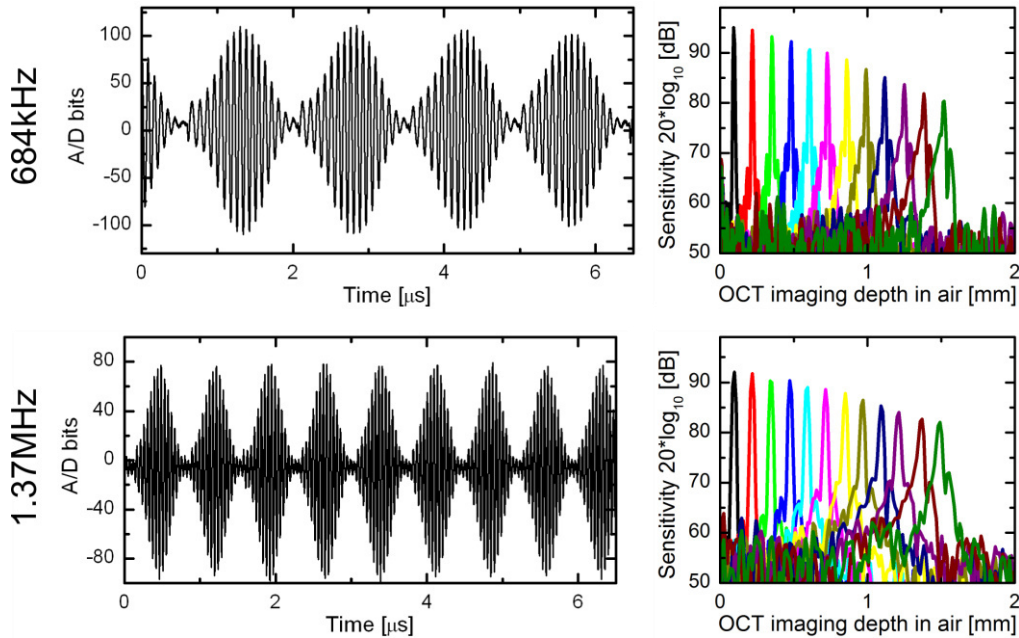


Fig. 3. Hann shaped fringes and sensitivity roll-off for both 684kHz (upper row) and 1.37MHz (lower row). A linear fit to the PSF decay over the first millimeter imaging range yields R-number values of 0.12mm/dB (684kHz) and 0.15mm/dB (1.37MHz).

Away from the center, dispersion in the intracavity delay line deteriorates coherence properties [41]. At 1.37MHz, the sweep range is considerably smaller than at 684kHz, which balances the effect of larger filter mismatch. The varying coherence over the sweep does also produce a varying spectral shape when the interferometer delay is increased: The fringe contrast in the low coherence parts of the sweep decays more rapidly than in the parts with larger coherence, thus producing distorted, asymmetric spectral shapes. Hence the axial resolution deteriorates for larger delays and side-lobes in the PSF build up. A linear fit to the first millimeter imaging range yields R-numbers [41] of around 0.14mm/dB, which is comparable to line-scan camera based SD-OCT systems operating at less than a fourth of the axial scan rate [31]. Sensitivity roll-off performance of this magnitude has been shown to significantly compromise image quality at increasing depths within the imaging range [32]. Some commercially available short-cavity swept lasers do have narrower instantaneous linewidths, enabling very little loss of signal over long imaging ranges. R-number values of  $\sim 0.6\text{mm/dB}$  have been demonstrated at 100,000-200,000 axial scans per second [32], approaching the 1.4mm/dB FDML performance with a dispersion managed delay line as shown in [41]. However, it is still unclear if axial scan rates of more than 1MHz as presented in this paper are feasible with short cavity designs maintaining such good coherence, considering the fundamental limits to sweep speed and mode spacing in short cavities [13].

The axial resolution in air has been determined to be  $16\mu\text{m}$  at 684kHz and  $25\mu\text{m}$  at 1.37MHz. Assuming a refractive index of 1.35, the theoretical axial resolution in tissue is  $12\mu\text{m}$  and  $19\mu\text{m}$ , respectively. The relative intensity noise (RIN) varies over the sweep. RIN decreases towards the wavelength for which the FDML criterion is fulfilled. Interestingly, a slight peak in RIN is observed in the vicinity of this wavelength. The booster amplifier is saturated by the high power incident from the FDML cavity, thus reducing RIN by a factor of about 4 compared to RIN directly at the output of the cavity. The average RIN values from DC to the detector bandwidth of 350MHz are 1% for 684kHz and 1.5% for 1.37MHz. For both sweep rates, minimum and maximum RIN values are about 0.5% and 3%, respectively. It should be emphasized that the higher values here compared to the ones in [41] can be attributed in part to the 3.5 times higher electronic bandwidth.

### 3. OCT Setup, data acquisition and processing

#### 3.1. OCT interferometer design

Many SS-OCT systems at 1050nm are more than 3dB away from shot noise limited detection [21, 23, 43]. For ultrahigh speed imaging, this eventually limits the axial scan rates. For retinal imaging, sensitivity values of more than 90dB are preferable for good image quality. Under this criterion, SD-OCT line rate seems to be limited to around 300kHz with currently available line scan cameras [31]. In high speed SS-OCT, especially with 1050nm lasers, it is essential to use dual balanced detectors to achieve shot noise limited sensitivity [57], because the high fringe frequencies require high speed photo receivers which have lower transimpedance gain. Therefore the power level in the reference arm has to be increased. Unfortunately, the non-flat spectral response of beam splitters in the interferometer leads to a deterioration of signal-to-noise ratio [58, 59]. We present a completely symmetric configuration that compensates for the spectral dependence of the coupling ratio at a cost of 3dB in sensitivity (Fig. 4). Since the spectral response of the fiber couplers is very reproducible, a suitable arrangement of two couplers can have an essentially flat spectral response at one of the two final output ports. By proper combination of all the coupler ports in our interferometer, the spectral shape of the incident reference arm signal is very similar at the two dual balanced detector inputs, which increases common mode noise rejection considerably. This avoids the need for separate digitization of two unbalanced detectors [60]. The latter is currently impractical for ultrahigh speed systems, which come to the limits of currently feasible data rates. Moreover, our design creates additional access points to the interferometer: We implemented an additional recalibration arm for time to optical frequency resampling and a free coupler port which was used to monitor the reference arm power.

Taking into account the 3dB penalty, shot noise limited performance is achieved. We measured a system sensitivity of ~95dB for the 684kHz configuration and ~92dB for the 1.37MHz configuration with 1.5mW power on the sample. Accounting for a 65% free-space to fiber coupling efficiency in our setup, 3dB spectrally balanced interferometer penalty, and 0.7A/W detector responsivity (Thorlabs PDB130C, 350MHz analog bandwidth), the measured sensitivity corresponds to the theoretical shot-noise limit of 100dB and 97dB, respectively [8]. We verified that sensitivity stays constant within measurement accuracy for reference arm powers incident on the photo detector ranging from at least 120 $\mu$ W to 180 $\mu$ W, which is another indication for shot noise limited detection [61]. Due to the symmetric interferometer design, the low frequency background in the dual balanced signal was less than 2% of the unbalanced value, with most of the balanced signal having a higher suppression ratio. Interestingly, we observed slight polarization dependence of the remaining DC component, which we attribute to polarization dependence in the splitting ratio of the fiber couplers.

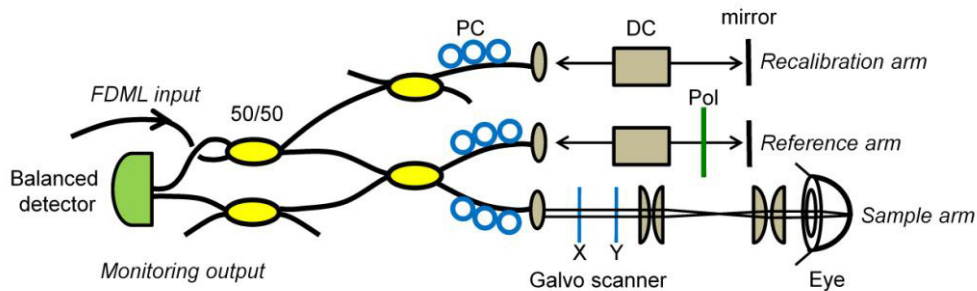


Fig. 4. Layout of the symmetric Michelson interferometer. PC: polarization controller; DC: dispersion compensation for sample arm lenses; Pol: polarizer. All fiber couplers have a 50/50 splitting ratio.

To enable retinal imaging over an ultrawide-field of view, we used two inch diameter optics for the relay telescope. As indicated schematically in Fig. 4, a doublet similar to a Plössl eyepiece design was used as both first and last element. However, we used stock plano-convex spherical lenses instead of achromats. This design is achromatic enough for the limited wavelength range used, and seemed to deliver slightly better performance than the available stock achromats. Focal lengths of the lenses were 2x150mm for the front lenses and 2x75mm for the lenses facing the eye. We discarded a Volk 60D ophthalmic lens as last element, which gave even a wider field of view at the cost of reduced image quality, which is maybe due to the inappropriate antireflection coating around 1050nm.

### 3.2. Electronics, sampling and recalibration

Data acquisition at both 684kHz and 1.37MHz axial scan rate was performed with a 12 bit, 400MS/s data acquisition card (CompuScope CS12400, Gage Applied Technologies). Hence 584 samples were acquired per A-scan at 684kHz, and only 292 samples at 1.37MHz. Due to the strong common mode noise rejection in our symmetric detection scheme, aliasing of high frequency noise from the 350MHz bandwidth photo detector was not perceptible. Nevertheless, a 270MHz low pass filter (Minicircuits BLP-300+) was used to approximately ensure Nyquist sampling without damping of high frequency interference signals. Apart from common mode noise rejection, our detection scheme also makes efficient use of the analog-to-digital (A/D) range by sacrificing less than 2bits to the remaining background. While this can also be achieved with an AC coupled detector or a high pass filter, both solutions make the OCT imaging range near zero delay inaccessible.

Since the intracavity filter was driven sinusoidally, we performed numerical recalibration of the raw fringe data to achieve equal sample spacing in optical frequency. The additional recalibration arm in the interferometer provided the necessary signal without the need for a separate Mach-Zehnder or inconvenient insertion of a mirror in the sample arm. Each buffered sweep was recalibrated separately to account for nonlinearities in the sweep caused by the different lengths of the delay fibers, resulting in 4 different calibrations at 684kHz and 8 different calibrations at 1.37MHz. Recalibration was performed prior to imaging and no sweep-to-sweep variations in the time-frequency characteristics were found, eliminating the need to record a separate recalibration for each A-scan in a data set. For proper resampling, it is beneficial to sample the raw data beyond the Nyquist limit. With the available 400MS/s detector card, this criterion was not fulfilled over the entire imaging range, especially at 1.37MHz. To reduce signal wash-out at larger delays, the OCT raw data was sinc-interpolated prior to resampling [62]. Additional dispersion compensation was carried out numerically [63].

### 3.3. Bidirectional scanning and removal of “zipper” artifacts

In ultrahigh speed OCT imaging, non resonant galvanometer scanners are stressed to their mechanical limits. Most OCT systems typically employ linear ramps for the fast galvanometer axis. During fly back time, image data is discarded. As imaging speed increases, the relative fly back time has to be extended due to the limited response of the scanner. In other words, the short duty cycle in which image data is acquired eventually severely decreases the effective OCT imaging speed. Thus, the effective imaging speed is lower than the actual axial scan rates. A solution to the problem is to employ bidirectional scanning protocols for the fast axis, where only a small region around the turning point has to be discarded [14]. For high speeds, sinusoidal waveforms enable the highest scan speeds. Due to imperfections in the driving electronics and off-axis vibrations of the mirror, the beam follows different trajectories during forward and backward motion. This results in “zipper” like artifacts in en-face views of the acquired OCT data sets.

Numerical post-processing is a feasible way to eliminate these artifacts. Here, we present two main improvements to the recalibration procedure presented in [14]. First, the film stripe pattern was replaced with an equally spaced wire grid, which generates bright and background free OCT signals. A 3D data set of the grid is acquired and processed as in [14],

resulting in a 5<sup>th</sup> or 7<sup>th</sup> order interpolating polynomial for odd and even frames, valid over the entire data set. This polynomial does however not yet describe the galvanometer motion perfectly, and slight zipper artifacts remain. A main reason for this lies in the non-uniformity of the wire grid, which was not equidistant up to the required precision. We therefore employ a second fine tuning step: Offset values are specified at five points equally distributed over the B-scan. Subsequently, offsets values for the entire B-scan are computed by a cubic Hermite interpolation between these points. These offsets are finally added to the original interpolation curve based on the polynomial. The magnitude of the offsets can be controlled interactively in an en-face view of the full data set under consideration. The complete resampling curve remains valid during at least one imaging session, if scan parameters are not changed. We checked that the same interpolation is valid for retinal OCT imaging data sets of several different eyes, which were obtained during one afternoon at 684kHz. Nevertheless, offsets may need fine adjustments on a day to day basis, using the same underlying polynomial. At 1.37Mhz, the galvanometer scanner motion needs to be corrected separately for each data set. The determination of these adjustments might be facilitated by the fact that there is one unique set of offset coefficients for which zipper artifacts disappear. This suggests that offset values might be automatically computed by the help of a suitable en-face image sharpness metric or by cross-correlating even and odd frames. Thus the wire grid needs to be imaged only once for each scanner setting.

For retinal imaging with 1900 axial scans per B-frame, we used 86.5% of the total scan duty cycle for imaging at both 684kHz and 1.37MHz. No data was acquired in a symmetric region around the turning points of the sinusoidal driving waveform, lowering effective acquisition rates to 592kHz and 1.19MHz. The resulting effective sustained frame rates over the entire 1900x1900xN 3D data set for 1900 lines per OCT B-scan are 309 frames/second and 612 frames/second, respectively.

#### 4. Retinal imaging

##### 4.1. Beam delivery design considerations

As discussed in the introduction, one important driving factor in the development of high-speed OCT systems is the desire to obtain large, densely sampled 3D volumes within reasonable acquisition times. In retinal imaging, acquisition times should fall below a few seconds. Otherwise, eye motion would lead to distortions in parts of the data set. This does severely limit the fundus area that can be densely sampled even for current experimental ultrahigh speed systems [18]. For dense sampling, the necessary number of axial scans per fundus area depends on the transverse spot size of the scanning beam. Albeit ultrahigh transverse resolution can be achieved with adaptive optics OCT systems, the extracted en-face fundus views are restricted to very limited field of views of less than 2° [18]. With standard optics, the transverse resolution depends on beam diameter on the pupil. Due to optical aberrations of the scanning optics, the scanning beam shifts on the pupil for large viewing angles. We thus chose a beam diameter of 1.1mm (1/e<sup>2</sup> intensity), which yields a theoretical spot size of 27μm (1/e<sup>2</sup> intensity) on the retina. The system's scanning optics limited the field of view to 70°x70° in case of a non-mydratic eye, because it was not possible to achieve a perfect pivot point in the center of the iris over the full scan angle. With 288μm image size per degree of external viewing angle, this results in an OCT volume consisting of 1900x1900 isotropically sampled axial scans. The sampling points have a spacing of 10.6μm on the retina. If we now assume that at least two sampling points per theoretical spot size (27μm) are required, our sampling density is sufficient to assure complete gap free coverage of all resolvable features in the imaged volume. Hence, no information is missed, and cross-sectional images can be extracted along arbitrary coordinates after data acquisition, as will be demonstrated in the next paragraph. The assumption of at least 2 sampling points per theoretical spot size seems reasonable, considering optical aberrations by both beam delivery optics and the eye itself. Moreover, a thorough investigation of the system's transverse resolution should not only be based on the single



parameter given by spot size [64]. There are multiple different definitions of resolution, and aspects such as confocal gating, the real shape of the transverse point spread function as well as the system's signal to noise ratio have to be taken into account [64]. Accordingly, the required amount of oversampling is debatable, and may even vary over the imaged volume.

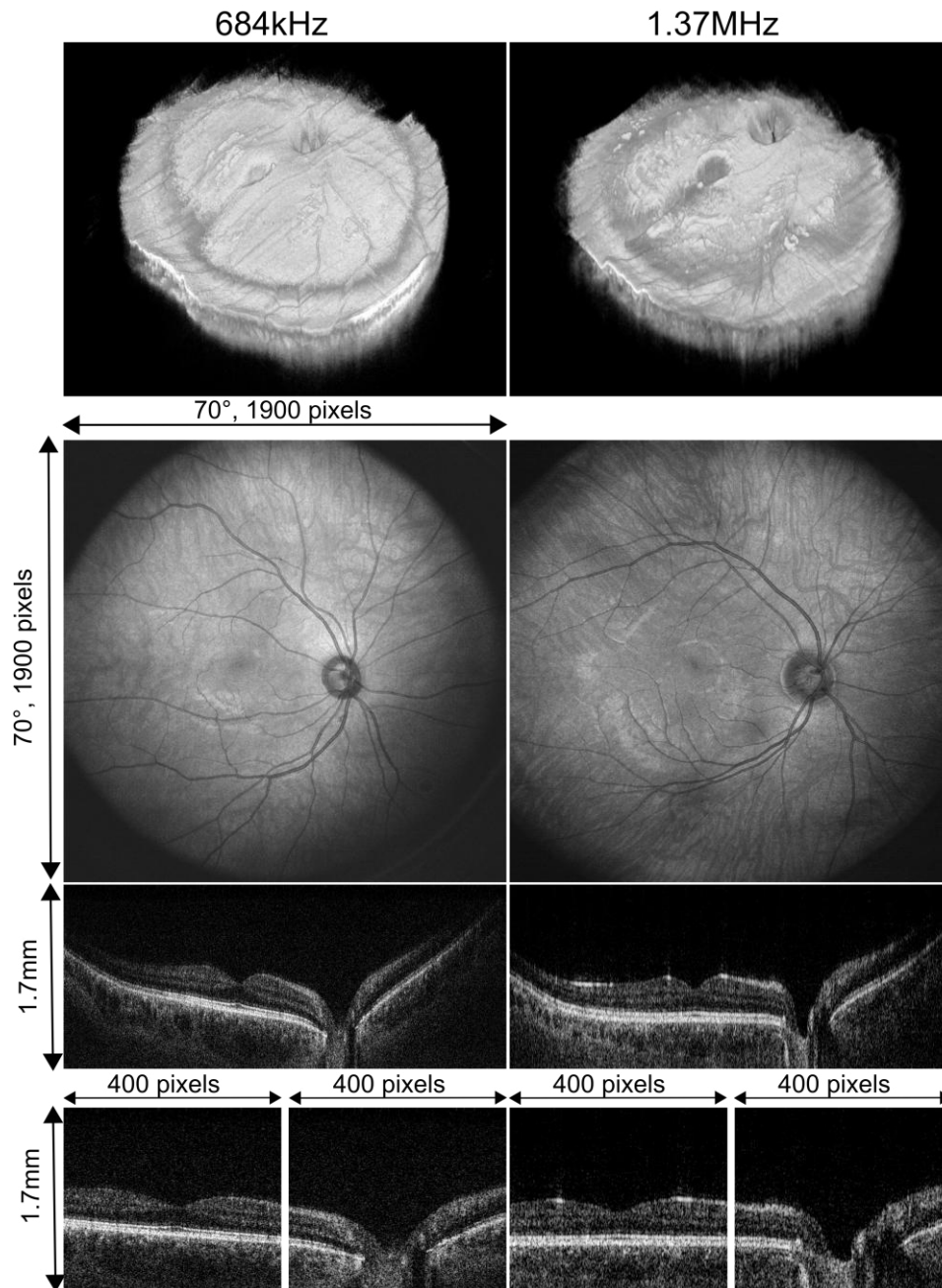


Fig. 5. Densely sampled 3D data sets consisting of 1900x1900 axial scans. Top: 3D rendering of the whole data set. Middle: reconstructed fundus view. Penultimate row: OCT cross-sectional images through both macula and optic disc, covering the full imaging range of the system of ~1.7mm in tissue (assuming  $n=1.35$ ). Bottom row: Enlarged images of macula and optical nerve head. The OCT zero delay is located at the bottom of the B-frames.



The 2.5x oversampling applied seems to be a reasonable choice to produce four megapixel en-face images similar to SLO fundus views. The  $\sim 70^\circ$  field of view, almost 4 times larger in area than previously demonstrated, facilitates inter-modality investigations. The large 1900x1900 A-scan data sets almost fill the 4GB available internal memory of the data acquisition card at 684kHz. Including the galvanometer scanner dead times, these data sets were acquired in 6.1s (684kHz) and 3.0 seconds (1.37MHz). This illustrates that for such large data sets, more than 700kHz axial scan rate should be available, since clinical application above 3s-5s acquisition time is impaired [18]. Taking into account that high-speed microsacades may occur during data acquisition [65], even multi-megahertz axial scan rates would be necessary.

#### 4.2. Imaging results: 3D data sets and 2D projections along arbitrary coordinates

In the following, we will present one densely sampled data set for imaging at 684kHz and one data set at 1.37MHz from two different individuals. Both data sets have  $\sim 70^\circ$  field of view and consist of 1900x1900 axial scans. Due to removal of zipper-artifacts as discussed in section 3.3., the actual resolution of the resulting images is about 5% lower in the horizontal (x-) direction. Power on the eye was 1.5mW for both data sets. This power level is consistent with safe ocular exposure limits set by the American National Standards Institute (ANSI) [66], and written consent of the subjects was obtained before performing experiments. Figure 5 depicts a 3D rendering of the whole volume, a fundus reconstruction and one B-frame of each data set with enlarged parts showing both macula and optic disc. The B-frames show good signal to noise ratio, separation of intra-retinal layers and penetration through the choroid. As expected, the axial resolution is significantly lower at 1.37MHz than at 684kHz, whereas image penetration is similar, despite sensitivity loss due to the higher axial scan rate. Both effects are due to the narrower laser sweep spectrum at 1.37MHz, which, on the one hand decreases the axial resolution, but on the other hand is less affected by water absorption as discussed in the section on spectral shaping.

The single B-frames do also indicate several of the problems encountered at these high imaging speeds. Both B-frames in Fig. 5 show the full imaging range of the system, limited by the sampling rate of the A/D card. Due to aberrations of the beam delivery optics and intrinsic curvature of the fundus, the whole imaging range is just large enough to contain the axial elongation of the fundus. Again, the relatively small sweep spectrum at 1.37MHz helps to reduce the fringe frequency such that the imaging range remains comparable to 684kHz. Data was acquired with the choroid close to zero delay of the interferometer, because higher sensitivity near zero delay compensates partially for signal loss in deeper layers. At 1.37MHz, the choroid was slightly closer to zero delay, and the contrast of the choroidal vessels in the full fundus reconstruction is consequently increased compared to 684kHz. Both 3D renderings and the single B-frames show that signal from fundus layers above the retinal pigment epithelium (RPE) decreases towards the edges of the transverse imaging range. Best OCT image quality is achieved in the central  $50^\circ$  to  $60^\circ$  of the whole field of view. We believe that three main reasons for this behavior are sensitivity roll-off and related axial PSF broadening, incident angle on the retina and aberrations of the beam delivery optics. The influence of sensitivity roll-off on the image quality can best be seen in the unflattened B-frames in Fig. 5: The outer parts of the image are located at the end of the imaging range, with corresponding impact of sensitivity roll-off. Note that for OCT imaging, a much lower sampling rate of 400MS/s was used compared to roll-off measurement with 5GS/s as described above. Distance from OCT zero delay is influenced by the beam delivery optics. Thus an optimized design may flatten image curvature and outer parts of the retina would come closer to zero delay, reducing the impact of sensitivity roll-off.

To enable advanced sectioning of the data sets, both motion correction and reduction of fundus curvature were carried out in post-processing by flattening with respect to the RPE. Due to lower signal strength at the edges of the field of view and steep features around the RPE, flattening was complicated and some curvature remained. The following figures and movies all show data from these flattened data sets.

To improve image quality, averaging is performed in many OCT systems. Averaging has two main goals: higher signal to noise ratio (SNR) and speckle reduction. Usually, several B-scans acquired “at the same location” are averaged. While averaged B-scans from exactly the same volume yield higher SNR, one has to take into account that the speckle pattern is stationary.

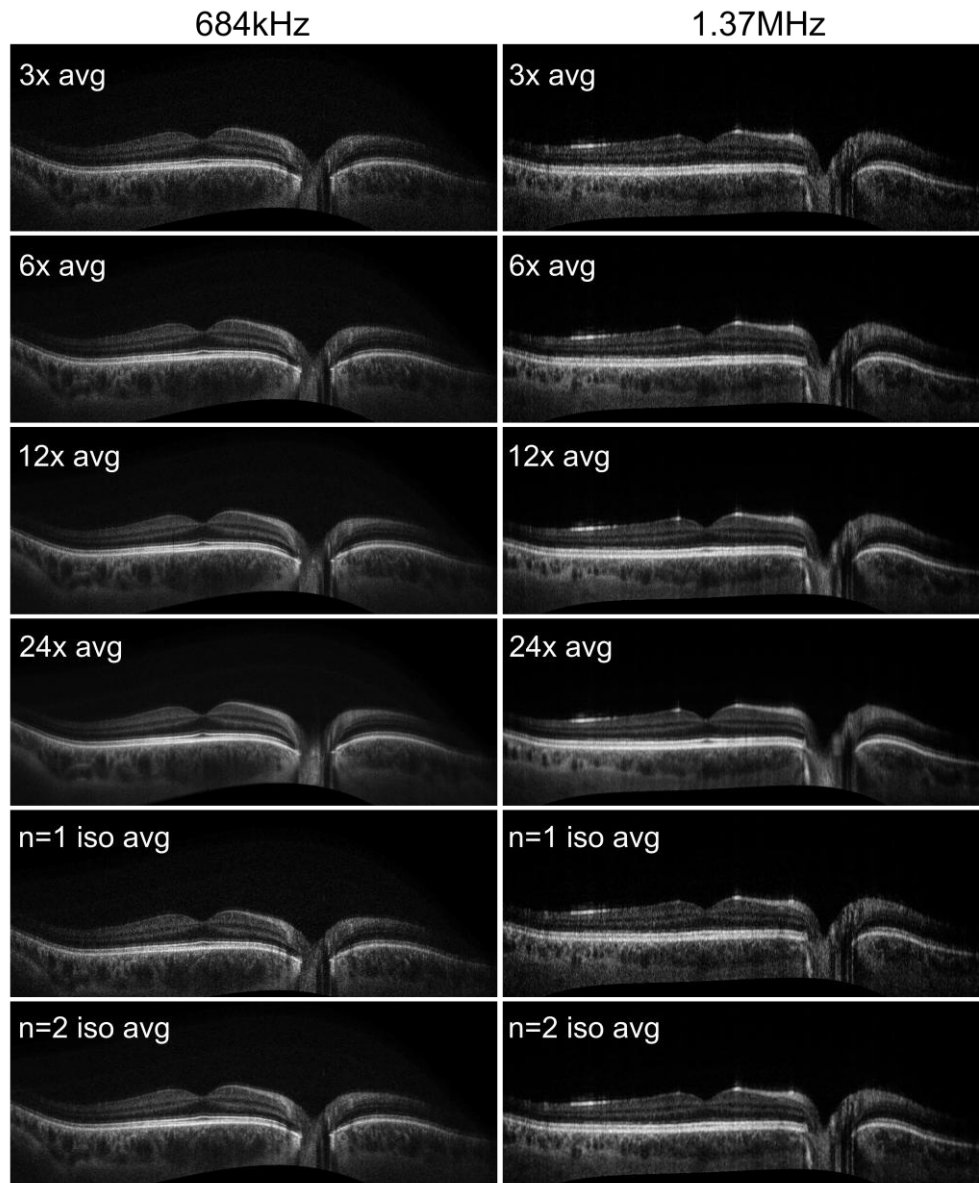


Fig. 6. Comparison of different averaging modalities at the same position as the B-frames in Fig. 5. Top four rows: Averaging of 3, 6, 12 and 24 B-frames along the slow scan axis. Left column: 684kHz ([Media 1](#), [Media 2](#), [Media 3](#), [Media 4](#)). Right column: 1.37MHz ([Media 5](#), [Media 6](#), [Media 7](#), [Media 8](#)). Bottom: Isotropic averaging of order  $n=1$  (684kHz: [Media 9](#); 1.37MHz: [Media 10](#)) and  $n=2$  (684kHz: [Media 11](#); 1.37MHz: [Media 12](#)). For instance, order 1 isotropic averaging means that for each pixel all laterally surrounding voxels are averaged, resulting in a total number of 9 averaged voxels per output pixel. Movies show fly-throughs of the complete data sets. The data sets were flattened prior to averaging (see text).

Thus speckle reduction can only be achieved when the averaged scans are slightly displaced from each other. In practice, OCT systems such as the Heidelberg Spectralis benefit from imperfect sample tracking or sample motion to achieve speckle reduction. For this reason the extent of the averaged volume is not precisely defined. Dense sampling enables precise control over the averaging pattern after data acquisition. Thus the optimum amount of averaging before feature wash-out occurs can be determined in post-processing for each sample individually. In the following, we compare two averaging protocols.

First, we perform averaging of B-frames along the slow axis, which is similar to the usual averaging of multiple scans from the same location. The images in the top rows of Fig. 6 show a series of 3x to 24x averaged frames. It can be clearly seen that signal to noise ratio is increased while speckle is decreased, leading to a smoother appearance of the image. Image penetration is limited by the sample rate of the A/D card. The quality of the images compares well with standard OCT images acquired at lower speed. Hence reduced sensitivity caused by the high speed is compensated by averaging. However, with increasing number of averaged slices, resolution is decreased non-isotropically in the direction of averaging. For instance, the 24x averaged frames show wash out of features at the optic disc.

Due to lateral oversampling of the data sets, we were able to apply a new averaging protocol: isotropic averaging, in which the intensity of each pixel in a cross-sectional image is determined by the average with its laterally surrounding voxels. This way  $(2n + 1)^2$  pixels are averaged for isotropic averaging of order  $n$ . Figure 6 (bottom) shows isotropic averaging of order 1 and 2. For instance, for order  $n=1$ , 9 adjacent voxels from the volume at equal axial depth are averaged, however only from 3 different B-frames. Thus, resolution loss should be similar in all lateral directions due to isotropic sampling. Contrary to B-frame averaging, iso-

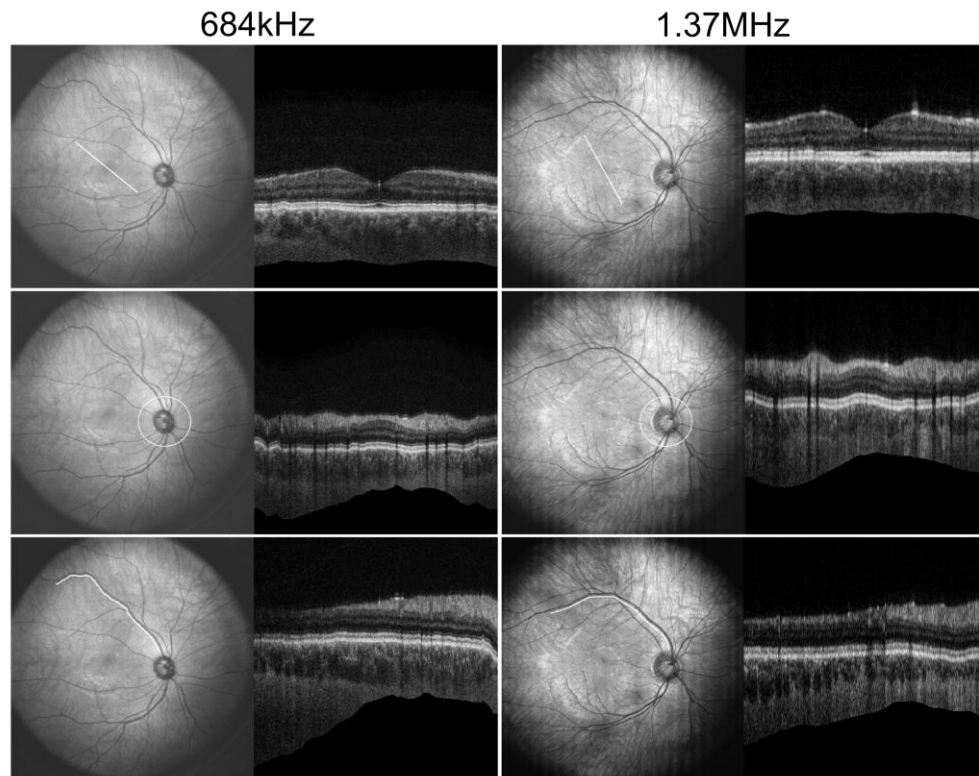


Fig. 7. Sectioning along arbitrary dimensions with isotropically ( $n=1$ ) averaged data. Top: Rotary scan around the center of the fovea ([Media 13](#), [Media 14](#)). Middle: Inflating circum-papillary scan ([Media 15](#), [Media 16](#)). Bottom: Arbitrary scan along a mayor blood vessel, showing smaller outgoing vessels.

tropic averaging also averages the voxels in the image plane, resulting in non-uniform speckle size, which adds to the impression of more speckle noise. Hence the frame averaged images appear smoother but may exhibit less detail.

Fly-through movies of the full data sets allow for a quick evaluation of the different averaging procedures (see media in Fig. 6). The 3x B-frames averaging preserves all features due to oversampling, with higher signal to noise ratio compared to single frames. Speckle noise is more strongly reduced with 6x B-frame averaging, and image blurring is only slightly perceptible.

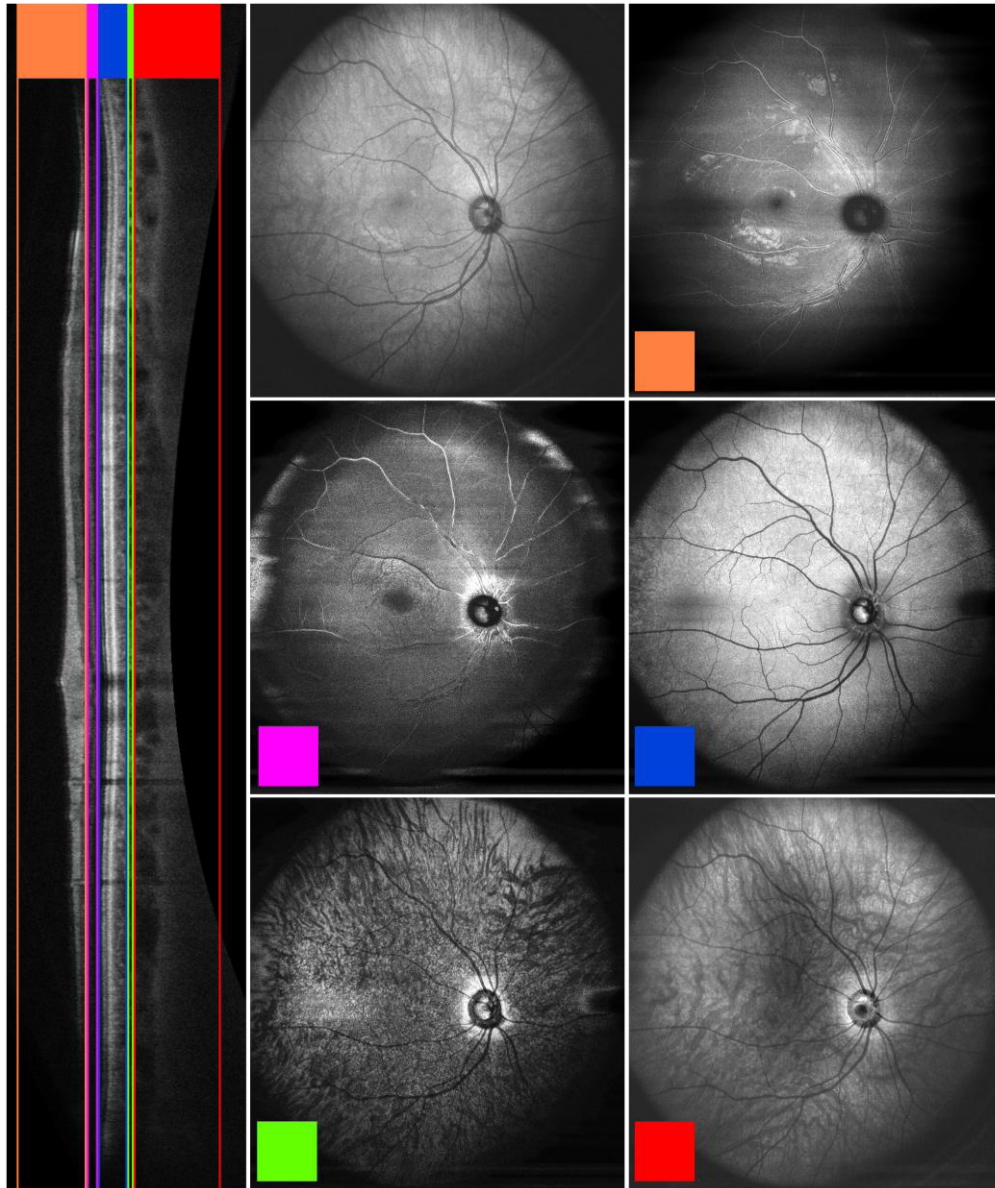


Fig. 8. The densely sampled (1900x1900) OCT volume enables reconstruction of depth-resolved fundus images (684kHz). Corresponding depth locations of the fundus images are color coded in the averaged B-frame on the left. The complete fundus image (integrated along the full depth) in the top left is inserted for comparison and is the same as in Fig. 5. Local shadows and highlights are artifacts from imperfect flattening of the data sets.



For 12x and 24x B-frame averaging, the combination of both speckle noise reduction and increased signal to noise ratio allows for clear identification of vessels in the sclera, which are not identifiable in unaveraged B-frames. However, 24x B-frame averaging yields clearly visible blurring, which is especially observable for vessels crossing the slow scan axis at small angles. As expected, isotropic averaging shows less blurring of features that change along the fly-through direction than B-frame averaging for similar numbers of averaged pixels. On the other hand, the images appear more granular. Averaging based speckle reduction relies on a change in sample structure, which necessarily leads to blurring. While isotropic averaging exhibits less speckle noise reduction than B-frame averaging, increase in signal-to-noise ratio is clearly perceptible with only a small amount of blurring.

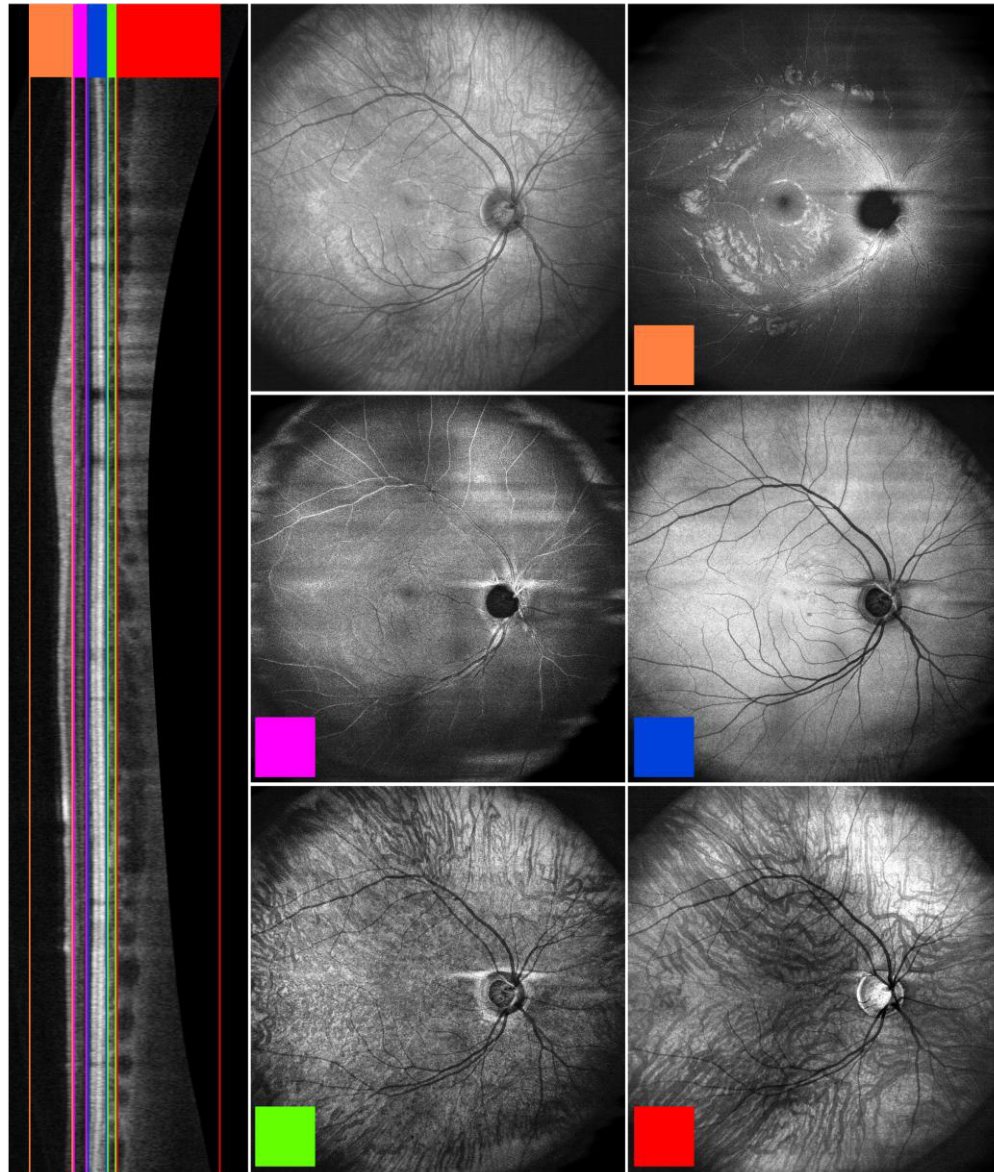


Fig. 9. At 1.37 MHz, reconstructed fundus images are similar in quality to 684kHz.

Apart from averaging, the densely sampled data sets also enable reconstruction of cross-sections along arbitrary coordinates after data acquisition. This constitutes a significant advantage over lower speed systems, where the desired scan area has to be selected prior to data acquisition. Time and hence number of data set acquisitions are usually restricted in clinical environments, and there might be a significant delay between data acquisition and detailed analysis by a physician. Thus, it might be that not all desired information is available when a smaller data set is acquired. Figure 7 (top) depicts a rotary scan around the macula, and Fig. 7 (middle) shows a circumpapillary scan with increasing diameter. In the latter, outgoing blood vessels can be followed over a large area. The corresponding movies show that image quality remains constant, as expected from isotropic sampling. Additionally, cross-section reconstruction is not only limited to such geometrically simple shapes, but it is also possible to reconstruct image data along completely arbitrary coordinates. For instance, we show a virtual scan along a major blood vessel in Fig. 7 (bottom). Such scans may be of clinical value if Doppler functionality is added to integrate or sum the total blood flow in blood vessels. Several outgoing vessels are clearly visible, which might facilitate diagnosis of vessel occlusion or similar pathologies.

In addition to arbitrary reconstructions of cross sections along the axial direction, we also computed depth-resolved fundus images at distinct axial locations, similar to what has been shown in [24, 38]. Figure 8 and Fig. 9 show the fundus slices together with an averaged and flattened B-frame indicating the axial positions. From top to bottom along the axial direction, one can partly identify fiber bundles in the nerve fiber layer around the macula. Next, one can clearly identify vessels in the ganglion cell layer, strong contrast for retinal vessels by shadows and fine structure around RPE and choriocapillaris, and increasing vessel size from regions around Sattler's layer to regions around Haller's layers. It has already been shown by Gorczynska et. al. that these projected fundus images may facilitate rapid interpretation of large 3D data sets in clinical applications [38].

## 5. Conclusion

In this paper, we demonstrated ultrahigh speed OCT over a  $\sim 70^\circ$  field of view, enabled by a novel 1050nm FDML laser, using an YDFA as second gain element. An achromatic interferometer design is presented, enabling shot noise limited sensitivity at very high speeds. The OCT system exhibits deep penetration into the choroid even for moderate applied laser power of around 1.5mW. The presented results suggest that currently FDML lasers may offer better speed performance in the 1050nm wavelength range than line scan cameras or short cavity swept lasers, which are currently restricted to around 100kHz and 200kHz single spot axial scan rates, respectively.

In conclusion, the ultra-rapid acquisition of ultrawide-field OCT data enabled by FDML based ultrahigh speed SS-OCT enables a series of new data analysis protocols which may impact clinical diagnosis in the future. The flexibility with respect to the extracted image orientation may suggest that a high imaging speed with slightly reduced sensitivity and subsequent averaging is preferred to slower imaging. The ultrahigh imaging speed may provide the ability to simplify clinical ophthalmic imaging. In some cases, the need for separate acquisition of images with fundus cameras or/and laser scanning ophthalmoscopes and an additional OCT scan might be replaced by a single ultrawide-field OCT scan such as presented here.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Aljoscha Neubauer, Profs. Rainer Leitgeb, Christoph Hitzenberger, Maciej Szkulmowski and Maciej Wojtkowski for helpful discussions, and acknowledge support from Prof. W. Zinth at the Ludwig-Maximilians-University Munich. We also thank the undergraduate student Rainer Szalata, for developing and building numerous tools and modules used for and in the experiments. This research was sponsored by the Emmy Noether program of the German Research Foundation (DFG - HU 1006/2-1) and the European Union project FUN OCT (FP7 HEALTH, contract no. 201880).

### 3.4 Multi-MHz OCT an der Retina

Eine weitere deutliche Verbesserung gegenüber dem in letzten Abschnitt präsentierten Laser wird in folgendem Abschnitt gezeigt, welcher ein Abdruck<sup>5</sup> der Veröffentlichung

T. Klein, W. Wieser, L. Reznicek, A. Neubauer, A. Kampik and R. Huber,  
"Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050nm Fourier  
domain mode-locked laser," Biomedical Optics Express 4, 1890-1908, (2013)

ist, welche von mir gemeinsam mit W. Wieser, L. Reznicek, A. Neubauer, A. Kampik und R. Huber verfasst wurde.

Die chromatische Dispersion im FDML-Resonator wurde durch ein sogenanntes Chirped Fiber Bragg Gitter (cFBG) deutlich reduziert. Durch gleichzeitige Erhöhung der Geschwindigkeit auf bis zu mehrere MHz wurde der Roll-Off deshalb nicht mehr durch den Laser, sondern durch die elektronische Bandbreite der Datenerfassung dominiert. Durch simultanes Abtasten der Netzhaut mit zwei räumlich getrennten Strahlen konnte die OCT A-Scan Rate auf 6.7MHz gesteigert werden, was ca. 100x schneller ist als die A-Scan Rate von kommerziell erhältlichen OCT Geräten.

Ein Problem bei diesen erstmals demonstrierten Geschwindigkeiten von bis zu mehreren MHz ist die Abnahme der Sensitivität, welche aus der geringeren Belichtungszeit pro A-Scan resultiert (siehe Abschnitt 2.1.5 und [97]). Für hochqualitative OCT Aufnahmen werden allerdings auch bei langsameren OCT Geräten mehrere A-Scans gemittelt, um das Speckle Rauschen zu reduzieren. Die geringere Signalstärke bei (Multi-) MHz OCT wird somit durch diese Mittelung erhöht. In der Arbeit werden mehrere Wege aufgezeigt, wie diese Mittelung erfolgen kann. Außerdem wurden weitere Vorteile der hohen A-Scan Raten aufgezeigt. Bei einer Geschwindigkeit von 1.68MHz wurden insgesamt 24 dreidimensionale Weitfeld-Datensätze hintereinander aufgenommen. Die Aufnahmezeit pro Datensatz betrug nur 0.85s, so dass die Wahrscheinlichkeit eines Bewegungsartefakts in jedem Datensatz bereits relativ klein war. Bei jedem Datensatz ist also nur ein Teil der A-Scans verzerrt. Durch Ausrichtung der Datensätze und anschließende Mittelung wird ein einzelner Datensatz erzeugt, in dem die verbleibenden Artefakte statistisch unterdrückt sind. Letztendlich kann durch die hohe 3D Volumenrate also die Augenbewegung erkannt werden, um diese anschließend zu korrigieren. Gegenüber den in anderen OCT Systemen hierzu verwendeten SLOs bedeutet dies eine deutliche Vereinfachung des Systemsaufbaus. Eine verbleibende Herausforderung bei diesen hohen Geschwindigkeiten bleibt die Datenverarbeitung, da sehr große Datenmengen erzeugt werden. Im Beispiel der 24 Datensätze beträgt die aufgenommene Datenmenge 24 GB, was je nach vorgenommenen Datenverarbeitungsschritten derzeit mehrere zehn Minuten Verarbeitungszeit verursacht.

---

<sup>5</sup> 2013 Optical Society of America, Inc.

# Multi-MHz retinal OCT

Thomas Klein,<sup>1</sup> Wolfgang Wieser,<sup>1</sup> Lukas Reznicek,<sup>2</sup> Aljoscha Neubauer,<sup>2</sup>  
Anselm Kampik,<sup>2</sup> and Robert Huber<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Fakultät für Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oettingenstr. 67, 80538 Munich, Germany*

<sup>2</sup>*Augenlinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Mathildenstraße 8, 80336 Munich, Germany*

\*Robert.Huber@LMU.de

**Abstract:** We analyze the benefits and problems of in vivo optical coherence tomography (OCT) imaging of the human retina at A-scan rates in excess of 1 MHz, using a 1050 nm Fourier-domain mode-locked (FDML) laser. Different scanning strategies enabled by MHz OCT line rates are investigated, and a simple multi-volume data processing approach is presented. In-vivo OCT of the human ocular fundus is performed at different axial scan rates of up to 6.7 MHz. High quality non-mydratric retinal imaging over an ultra-wide field is achieved by a combination of several key improvements compared to previous setups. For the FDML laser, long coherence lengths and 72 nm wavelength tuning range are achieved using a chirped fiber Bragg grating in a laser cavity at 419.1 kHz fundamental tuning rate. Very large data sets can be acquired with sustained data transfer from the data acquisition card to host computer memory, enabling high-quality averaging of many frames and of multiple aligned data sets. Three imaging modes are investigated: Alignment and averaging of 24 data sets at 1.68 MHz axial line rate, ultra-dense transverse sampling at 3.35 MHz line rate, and dual-beam imaging with two laser spots on the retina at an effective line rate of 6.7 MHz.

©2013 Optical Society of America

**OCIS codes:** (170.4500) Optical coherence tomography; (170.3880) Medical and biological imaging; (170.4460) Ophthalmic optics and devices; (120.3890) Medical optics instrumentation; (140.3510) Lasers, fiber.

## References and links

1. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography," *Science* **254**(5035), 1178–1181 (1991).
2. M. R. Hee, J. A. Izatt, E. A. Swanson, D. Huang, J. S. Schuman, C. P. Lin, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography of the human retina," *Arch. Ophthalmol.* **113**(3), 325–332 (1995).
3. M. Wojtkowski, T. Bajraszewski, I. Gorczyńska, P. Targowski, A. Kowalczyk, W. Wasilewski, and C. Radzewicz, "Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography," *Am. J. Ophthalmol.* **138**(3), 412–419 (2004).
4. W. Wieser, B. R. Biedermann, T. Klein, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-Megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second," *Opt. Express* **18**(14), 14685–14704 (2010).
5. B. Povazay, B. Hofer, C. Torti, B. Hermann, A. R. Tumlinson, M. Esmateelpour, C. A. Egan, A. C. Bird, and W. Drexler, "Impact of enhanced resolution, speed and penetration on three-dimensional retinal optical coherence tomography," *Opt. Express* **17**(5), 4134–4150 (2009).
6. J. M. Schmitt, S. H. Xiang, and K. M. Yung, "Speckle in Optical Coherence Tomography," *J. Biomed. Opt.* **4**(1), 95–105 (1999).
7. M. Wojtkowski, B. Kaluzny, and R. J. Zawadzki, "New Directions in Ophthalmic Optical Coherence Tomography," *Optom. Vis. Sci.* **89**(5), 524–542 (2012).
8. L. Fang, S. Li, Q. Nie, J. A. Izatt, C. A. Toth, and S. Farsiu, "Sparsity based denoising of spectral domain optical coherence tomography images," *Biomed. Opt. Express* **3**(5), 927–942 (2012).
9. R. J. Zawadzki, S. S. Choi, A. R. Fuller, J. W. Evans, B. Hamann, and J. S. Werner, "Cellular resolution volumetric in vivo retinal imaging with adaptive optics-optical coherence tomography," *Opt. Express* **17**(5), 4084–4094 (2009).



10. Y. Li, G. Gregori, B. L. Lam, and P. J. Rosenfeld, "Automatic montage of SD-OCT data sets," *Opt. Express* **19**(27), 26239–26248 (2011).
11. S. Makita, F. Jaillon, M. Yamanari, M. Miura, and Y. Yasuno, "Comprehensive in vivo micro-vascular imaging of the human eye by dual-beam-scan Doppler optical coherence angiography," *Opt. Express* **19**(2), 1271–1283 (2011).
12. R. D. Ferguson, D. X. Hammer, L. A. Paunescu, S. Beaton, and J. S. Schuman, "Tracking optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **29**(18), 2139–2141 (2004).
13. Y. K. Tao, S. Farsiu, and J. A. Izatt, "Interlaced spectrally encoded confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral domain optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* **1**(2), 431–440 (2010).
14. G. Gregori and P. J. Rosenfeld, "Using OCT Fundus Images to Evaluate the Performance of the Spectralis OCT Eye Tracking System (Poster 1032/A434)," in ARVO Annual Meeting 2011, (Fort Lauderdale, Florida, 2011).
15. K. V. Vienola, B. Braaf, C. K. Sheehy, Q. Yang, P. Tiruveedhula, D. W. Arathorn, J. F. de Boer, and A. Roorda, "Real-time eye motion compensation for OCT imaging with tracking SLO," *Biomed. Opt. Express* **3**(11), 2950–2963 (2012).
16. A. G. Podoleanu and R. B. Rosen, "Combinations of techniques in imaging the retina with high resolution," *Prog. Retin. Eye Res.* **27**(4), 464–499 (2008).
17. S. Jiao, R. Knighton, X. Huang, G. Gregori, and C. Puliafito, "Simultaneous acquisition of sectional and fundus ophthalmic images with spectral-domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **13**(2), 444–452 (2005).
18. U. Schmidt-Erfurth, R. A. Leitgeb, S. Michels, B. Povazay, S. Sacu, B. Hermann, C. Ahlers, H. Sattmann, C. Scholda, A. F. Fercher, and W. Drexler, "Three-Dimensional Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography of Macular Diseases," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **46**(9), 3393–3402 (2005).
19. A. G. Podoleanu, G. M. Dobre, R. G. Cucu, R. Rosen, P. Garcia, J. Nieto, D. Will, R. Gentile, T. Muldoon, J. Walsh, L. A. Yannuzzi, Y. Fisher, D. Orlock, R. Weitz, J. A. Rogers, S. Dunne, and A. Boxer, "Combined multiplanar optical coherence tomography and confocal scanning ophthalmoscopy," *J. Biomed. Opt.* **9**(1), 86–93 (2004).
20. I. Gorczynska, V. J. Srinivasan, L. N. Vuong, R. W. S. Chen, J. J. Liu, E. Reichel, M. Wojtkowski, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Projection OCT fundus imaging for visualising outer retinal pathology in non-exudative age-related macular degeneration," *Br. J. Ophthalmol.* **93**(5), 603–609 (2009).
21. T. Agawa, M. Miura, Y. Ikuno, S. Makita, T. Fabritius, T. Iwasaki, H. Goto, K. Nishida, and Y. Yasuno, "Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography," *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **249**(10), 1485–1492 (2011).
22. B. Povazay, B. Hermann, B. Hofer, V. Kajić, E. Simpson, T. Bridgford, and W. Drexler, "Wide-Field Optical Coherence Tomography of the Choroid In Vivo," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**(4), 1856–1863 (2008).
23. T. Klein, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser," *Opt. Express* **19**(4), 3044–3062 (2011).
24. A. A. Ellabban, A. Tsujikawa, A. Matsumoto, K. Yamashiro, A. Oishi, S. Ooto, I. Nakata, Y. Akagi-Kurashige, M. Miyake, H. S. Elnahas, T. M. Radwan, K. A. Zaky, and N. Yoshimura, "Three-Dimensional Tomographic Features of Dome-Shaped Macula by Swept-Source Optical Coherence Tomography," *Am. J. Ophthalmol.* **155**(2), 320–328, e2 (2013).
25. S. Makita, Y. Hong, M. Yamanari, T. Yatagai, and Y. Yasuno, "Optical coherence angiography," *Opt. Express* **14**(17), 7821–7840 (2006).
26. T. Schmoll, C. Kolbitsch, and R. A. Leitgeb, "In vivo functional retinal optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.* **15**(4), 041513 (2010).
27. L. An, T. T. Shen, and R. K. Wang, "Using ultrahigh sensitive optical microangiography to achieve comprehensive depth resolved microvasculature mapping for human retina," *J. Biomed. Opt.* **16**(10), 106013 (2011).
28. T. Torzicky, S. Marschall, M. Pircher, B. Baumann, M. Bonesi, S. Zotter, E. Götzinger, W. Träscher, T. Klein, W. Wieser, B. Biedermann, R. Huber, P. Andersen, and C. K. Hitzenberger, "Retinal polarization-sensitive optical coherence tomography at 1060 nm with 350 kHz A-scan rate using an Fourier domain mode locked laser," *J. Biomed. Opt.* **18**(2), 026008 (2013).
29. B. White, M. Pierce, N. Nassif, B. Cense, B. Park, G. Tearney, B. Bouma, T. Chen, and J. de Boer, "In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(25), 3490–3497 (2003).
30. C. Blatter, T. Klein, B. Grajciar, T. Schmoll, W. Wieser, R. Andre, R. Huber, and R. A. Leitgeb, "Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography," *J. Biomed. Opt.* **17**(7), 070505 (2012).
31. B. Potsaid, I. Gorczynska, V. J. Srinivasan, Y. L. Chen, J. Jiang, A. Cable, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed Spectral / Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second," *Opt. Express* **16**(19), 15149–15169 (2008).
32. L. An, P. Li, T. T. Shen, and R. Wang, "High speed spectral domain optical coherence tomography for retinal imaging at 500,000 A-lines per second," *Biomed. Opt. Express* **2**(10), 2770–2783 (2011).

33. D. Choi, H. Hiro-Oka, H. Furukawa, R. Yoshimura, M. Nakanishi, K. Shimizu, and K. Ohbayashi, "Fourier domain optical coherence tomography using optical demultiplexers imaging at 60,000,000 lines/s," *Opt. Lett.* **33**(12), 1318–1320 (2008).
34. D. H. Choi, H. Hiro-Oka, K. Shimizu, and K. Ohbayashi, "Spectral domain optical coherence tomography of multi-MHz A-scan rates at 1310 nm range and real-time 4D-display up to 41 volumes/second," *Biomed. Opt. Express* **3**(12), 3067–3086 (2012).
35. S. Yun, G. Tearney, J. de Boer, N. Iftimia, and B. Bouma, "High-speed optical frequency-domain imaging," *Opt. Express* **11**(22), 2953–2963 (2003).
36. R. Huber, M. Wojtkowski, K. Taira, J. G. Fujimoto, and K. Hsu, "Amplified, frequency swept lasers for frequency domain reflectometry and OCT imaging: design and scaling principles," *Opt. Express* **13**(9), 3513–3528 (2005).
37. B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second," *Opt. Express* **18**(19), 20029–20048 (2010).
38. W.-Y. Oh, B. J. Vakoc, M. Shishkov, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, ">400 kHz repetition rate wavelength-swept laser and application to high-speed optical frequency domain imaging," *Opt. Lett.* **35**(17), 2919–2921 (2010).
39. M. P. Minneman, J. Ensher, M. Crawford, and D. Derickson, "All-semiconductor high-speed akinetic swept-source for OCT," in *Optical Sensors and Biophotonics III*, Proc. SPIE 8311 (SPIE, 2011), 831116–831116.
40. B. Potsaid, V. Jayaraman, J. G. Fujimoto, J. Jiang, P. J. S. Heim, and A. E. Cable, "MEMS tunable VCSEL light source for ultrahigh speed 60kHz - 1MHz axial scan rate and long range centimeter class OCT imaging," in (SPIE, 2012), 82130M.
41. R. Huber, M. Wojtkowski, and J. G. Fujimoto, "Fourier Domain Mode Locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography," *Opt. Express* **14**(8), 3225–3237 (2006).
42. S. Moon and D. Y. Kim, "Ultra-high-speed optical coherence tomography with a stretched pulse supercontinuum source," *Opt. Express* **14**(24), 11575–11584 (2006).
43. C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, W. Wieser, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source," *Opt. Express* **17**(21), 18794–18807 (2009).
44. I. Grulkowski, J. J. Liu, B. Potsaid, V. Jayaraman, J. Jiang, J. G. Fujimoto, and A. E. Cable, "High-precision, high-accuracy ultralong-range swept-source optical coherence tomography using vertical cavity emitting laser light source," *Opt. Lett.* **38**(5), 673–675 (2013).
45. I. Grulkowski, J. J. Liu, B. Potsaid, V. Jayaraman, C. D. Lu, J. Jiang, A. E. Cable, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers," *Biomed. Opt. Express* **3**(11), 2733–2751 (2012).
46. B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, T. Klein, and R. Huber, "Dispersion, coherence and noise of Fourier domain mode locked lasers," *Opt. Express* **17**(12), 9947–9961 (2009).
47. S. Todor, B. Biedermann, W. Wieser, R. Huber, and C. Jirauschek, "Instantaneous lineshape analysis of Fourier domain mode-locked lasers," *Opt. Express* **19**(9), 8802–8807 (2011).
48. D. C. Adler, W. Wieser, F. Trepanier, J. M. Schmitt, and R. A. Huber, "Extended coherence length Fourier domain mode locked lasers at 1310 nm," *Opt. Express* **19**(21), 20930–20939 (2011).
49. S. Marschall, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, K. Hsu, K. P. Hansen, B. Sumpf, K. H. Hasler, G. Erbert, O. B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, and P. E. Andersen, "Fourier domain mode-locked swept source at 1050 nm based on a tapered amplifier," *Opt. Express* **18**(15), 15820–15831 (2010).
50. K. Goda, A. Fard, O. Malik, G. Fu, A. Quach, and B. Jalali, "High-throughput optical coherence tomography at 800 nm," *Opt. Express* **20**(18), 19612–19617 (2012).
51. C. M. Eigenwillig, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060 nm," *J Biophotonics* **4**(7-8), 552–558 (2011).
52. J. F. de Boer, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **28**(21), 2067–2069 (2003).
53. A. M. Rollins and J. A. Izatt, "Optimal interferometer designs for optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **24**(21), 1484–1486 (1999).
54. B. Považay, B. Hermann, A. Unterhuber, B. Hofer, H. Sattmann, F. Zeiler, J. E. Morgan, C. Falkner-Radler, C. Glittenberg, S. Blinder, and W. Drexler, "Three-dimensional optical coherence tomography at 1050 nm versus 800 nm in retinal pathologies: enhanced performance and choroidal penetration in cataract patients," *J. Biomed. Opt.* **12**(4), 041211 (2007).
55. M. Szkulmowski and M. Wojtkowski, "Averaging techniques for OCT imaging," *Opt. Express* **21**(8), 9757–9773 (2013).
56. N. Suehira, S. Ooto, M. Hangai, K. Matsumoto, N. Tomatsu, T. Yuasa, K. Yamada, and N. Yoshimura, "Three-beam spectral-domain optical coherence tomography for retinal imaging," *J. Biomed. Opt.* **17**(10), 106001 (2012).
57. T. Klein, R. André, W. Wieser, T. Pfeiffer, and R. Huber, "Joint aperture detection for speckle reduction and increased collection efficiency in ophthalmic MHz OCT," *Biomed. Opt. Express* **4**(4), 619–634 (2013).

58. R. Huber, D. C. Adler, V. J. Srinivasan, and J. G. Fujimoto, "Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultra-high-speed optical coherence tomography of the human retina at 236,000 axial scans per second," *Opt. Lett.* **32**(14), 2049–2051 (2007).
59. V. J. Srinivasan, D. C. Adler, Y. L. Chen, I. Gorczynska, R. Huber, J. S. Duker, J. S. Schuman, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh-Speed Optical Coherence Tomography for Three-Dimensional and En Face Imaging of the Retina and Optic Nerve Head," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**(11), 5103–5110 (2008).
60. W. Wieser, G. Palte, C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, T. Pfeiffer, and R. Huber, "Chromatic polarization effects of swept waveforms in FDML lasers and fiber spools," *Opt. Express* **20**(9), 9819–9832 (2012).
61. W. Wieser, T. Klein, D. C. Adler, F. Trépanier, C. M. Eigenwillig, S. Karpf, J. M. Schmitt, and R. Huber, "Extended coherence length megahertz FDML and its application for anterior segment imaging," *Biomed. Opt. Express* **3**(10), 2647–2657 (2012).
62. R. Huber, D. C. Adler, and J. G. Fujimoto, "Buffered Fourier domain mode locking: unidirectional swept laser sources for optical coherence tomography imaging at 370,000 lines/s," *Opt. Lett.* **31**(20), 2975–2977 (2006).
63. T. Klein, W. Wieser, R. Andre, T. Pfeiffer, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-MHz FDML OCT: snapshot retinal imaging at 6.7 million axial-scans per second," in (SPIE, 2012), 82131E–82136.
64. R. J. Zawadzki, A. R. Fuller, S. S. Choi, D. F. Wiley, B. Hamann, and J. S. Werner, "Correction of motion artifacts and scanning beam distortions in 3D ophthalmic optical coherence tomography imaging," *Proc. SPIE* **64260**, 64260 (2007).
65. A. Podoleanu, I. Charalambous, L. Plesea, A. Dogariu, and R. Rosen, "Correction of distortions in optical coherence tomography imaging of the eye," *Phys. Med. Biol.* **49**(7), 1277–1294 (2004).
66. Y. Chen, D. M. de Bruin, C. Kerbage, and J. F. de Boer, "Spectrally balanced detection for optical frequency domain imaging," *Opt. Express* **15**(25), 16390–16399 (2007).
67. B. Braaf, K. A. Vermeer, V. A. D. P. Sicam, E. van Zeeburg, J. C. van Meurs, and J. F. de Boer, "Phase-stabilized optical frequency domain imaging at 1- $\mu$ m for the measurement of blood flow in the human choroid," *Opt. Express* **19**(21), 20886–20903 (2011).
68. S. Martinez-Conde, S. L. Macknik, X. G. Troncoso, and D. H. Hubel, "Microsaccades: a neurophysiological analysis," *Trends Neurosci.* **32**(9), 463–475 (2009).
69. M. F. Kraus, B. Potsaid, M. A. Mayer, R. Bock, B. Baumann, J. J. Liu, J. Hornegger, and J. G. Fujimoto, "Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns," *Biomed. Opt. Express* **3**(6), 1182–1199 (2012).
70. H. C. Hendargo, R. Estrada, S. J. Chiu, C. Tomasi, S. Farsiu, and J. A. Izatt, "Automated non-rigid registration and mosaicing for robust imaging of distinct retinal capillary beds using speckle variance optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* **4**(6), 803–821 (2013).
71. S. Ricco, M. Chen, H. Ishikawa, G. Wollstein, and J. Schuman, "Correcting Motion Artifacts in Retinal Spectral Domain Optical Coherence Tomography via Image Registration," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2009*, G.-Z. Yang, D. Hawkes, D. Rueckert, A. Noble, and C. Taylor, eds. (Springer Berlin Heidelberg, 2009), pp. 100–107.
72. M. Niemeijer, M. K. Garvin, K. Lee, B. van Ginneken, M. D. Abramoff, and M. Sonka, "Registration of 3D spectral OCT volumes using 3D SIFT feature point matching," in *Proc. of SPIE*, (2009), p. 72591I.
73. S. Lee, M. Young, M. V. Sarunic, and M. F. Beg, "End-to-end pipeline for spectral domain optical coherence tomography and morphometric analysis of human optic nerve head," *J. Med. Biol. Eng.* **31**, 9 (2010).
74. B. Antony, M. D. Abramoff, L. Tang, W. D. Ramdas, J. R. Vingerling, N. M. Jansonius, K. Lee, Y. H. Kwon, M. Sonka, and M. K. Garvin, "Automated 3-D method for the correction of axial artifacts in spectral-domain optical coherence tomography images," *Biomed. Opt. Express* **2**(8), 2403–2416 (2011).
75. P. Thévenaz, U. E. Ruttimann, and M. Unser, "A pyramid approach to subpixel registration based on intensity," *IEEE Trans. Image Process.* **7**(1), 27–41 (1998).
76. J. Schindelin, I. Arganda-Carreras, E. Frise, V. Kaynig, M. Longair, T. Pietzsch, S. Preibisch, C. Rueden, S. Saalfeld, B. Schmid, J.-Y. Tinevez, D. J. White, V. Hartenstein, K. Eliceiri, P. Tomancak, and A. Cardona, "Fiji: an open-source platform for biological-image analysis," *Nat. Methods* **9**(7), 676–682 (2012).
77. M. Szkulmowski, I. Gorczynska, D. Szlag, M. Sylwestrzak, A. Kowalczyk, and M. Wojtkowski, "Efficient reduction of speckle noise in Optical Coherence Tomography," *Opt. Express* **20**(2), 1337–1359 (2012).
78. A. S. Neubauer, M. Kernt, C. Haritoglou, S. G. Priglinger, A. Kampik, and M. W. Ulbig, "Nonmydriatic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap)," *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **246**(2), 229–235 (2008).
79. Y. K. Tao, J. P. Ehlers, C. A. Toth, and J. A. Izatt, "Intraoperative spectral domain optical coherence tomography for vitreoretinal surgery," *Opt. Lett.* **35**(20), 3315–3317 (2010).
80. J. U. Kang, Y. Huang, K. Zhang, Z. Ibrahim, J. Cha, W. P. A. Lee, G. Brandacher, and P. L. Gehlbach, "Real-time three-dimensional Fourier-domain optical coherence tomography video image guided microsurgies," *J. Biomed. Opt.* **17**(8), 081403 (2012).

## 1. Introduction

### 1.1. Importance of acquisition speed in retinal OCT

Optical coherence tomography is a noninvasive, three-dimensional imaging modality [1]. OCT has found widespread use in many applications, especially in ophthalmology for cross-sectional investigation of the human retina [2]. Over the last years, OCT imaging speed has been increased drastically by the introduction of Fourier-domain OCT (FD-OCT) [3]. Nowadays, the fastest research systems operate at axial line rates of several MHz [4]. In contrast, commercial ophthalmic systems usually operate at tens of kHz axial line rate, about two orders of magnitude slower. Since sample motion restricts the acquisition time for in-vivo imaging, imaging speed effectively determines the total number of A-scans in each data set. Hence, either sampling density or field of view is restricted. For retinal imaging, snapshot-like acquisition times of well below 1 s are necessary for a high probability that the 3D data sets do not contain microsaccades [5]. Therefore, commercial systems typically have a variety of acquisition modes in order to accomplish different goals. In “hi-res” modes, sampling density is increased and/or multiple frames are averaged in order to produce high-quality single B-frames. Frame averaging is especially important to reduce speckle noise, which obstructs fine anatomical detail [6, 7]. In contrast, sampling density is typically reduced for acquisition of 3D data sets, which provide important diagnostic data, for instance thickness maps. It is usually not possible to have both the highest quality B-frames and high-resolution 3D capability in a single data set. This is why methods based on the field of compressive sensing are being investigated currently [8]. Due to the small field of view, 3D data sets are usually restricted to either the macula or the optical nerve head (ONH) area, and the operator needs to decide on the scanned region prior to data acquisition. Stitching or “mosaicing” of multiple data sets can be applied to increase the effective field of view, but this technique increases acquisition time considerably [9–11]. Moreover, all the volumes need to be acquired before fusing them, which results in significant delay between capturing images and displaying large field of view.

For these reasons, many systems employ an eye tracker, which corrects for involuntary eye motion and thus allows for an extended measurement time [12]. Eye trackers make the system more complex, since they need to incorporate an additional imaging mechanism with a frame rate which is higher than the OCT volume acquisition rate. Typically a scanning laser ophthalmoscope (SLO) with a separate beam steering mechanism is used, which makes it difficult to ensure pixel-to-pixel correlation between OCT and SLO data over the entire imaging volume. This issue may be overcome if most of the optical path is used for both the SLO and the OCT channel [13]. Moreover, since tracking accuracy is limited, it is usually not possible to generate high-resolution en-face images directly from the tracked OCT data set [14], although some research systems have shown higher tracking accuracy [15]. Hence usually only the SLO image is used for a transverse view of the retina, not the reconstructed OCT en-face image. However, SLO images represent only the total integrated intensity from all retinal layers, whereas OCT can generate depth-resolved en-face views with very high depth resolution [16]. These depth-resolved en-face views are a unique feature of OCT [17], and facilitate the visualization of many pathologies [18–20]. For instance, depth-resolved OCT allows the visualization and three-dimensional characterization of the choroid [21, 22]. Due to the limited 3D data set size, these depth-resolved en-face views usually cover a smaller area than a typical SLO scan.

The problem of limited data set size can be overcome with MHz-OCT, i.e. with OCT systems capable of axial line rates in excess of 1 MHz. With MHz-OCT, a single data set can be acquired in short time that spans a very large field of view. These large data sets cover both the macula and ONH area, and enable ultrawide-field depth-resolved fundus views over an area comparable or even larger than covered by typical SLO scans [23]. Moreover, if the OCT imaging speed is increased up into the MHz and multi-MHz range, efficient speckle reduction

by frame averaging can be used without loss of wide-field 3D and functional imaging capabilities, as will be shown in this paper. Other particularly promising applications of high-speed 3D OCT are the tomographic analysis of the posterior pole [24], volumetric adaptive optics OCT [9] and functional imaging [25–29]. For instance, the system configuration described in this paper has also been used to generate in-vivo single-shot wide-field microangiography images of the retina for the first time [30].

## 1.2. Pathways to higher speed in OCT

There are two approaches to achieve effective axial scan rates of more than one MHz: Increased single-beam scan-rate or parallelization of illumination and/or data acquisition. Increased single-beam scan rate may seem straightforward, and relies on faster swept lasers or higher spectrometer readout rates. However, for a variety of technical reasons, only a few systems have demonstrated speeds in excess of 200 kHz: The fastest single-camera spectral domain OCT (SD-OCT) system has been demonstrated by Potsaid et. al., running at up to 312.5 kHz line rate with reduced image quality [31]. More complex system architectures with parallelized data acquisition allow for a further increase in SD-OCT speed: With two spectrometers, axial line rates of 500 kHz have been demonstrated, with a ~3 dB sensitivity penalty compared to a single spectrometer [32]. The standard spectrometer design with a single camera can also be replaced with an optical demultiplexer and hundreds of single photodiodes. This constitutes an interesting approach, but currently suffers from very high cost and system complexity [33, 34].

In swept source OCT (SS-OCT), also known as optical frequency-domain imaging (OFDI) [35], axial line rate is given by the sweep speed of the laser light source. In short cavity lasers, sweep rate is physically limited by the buildup time for laser activity [36]. Due to this limit, it seems unlikely that speed can be increased over about 200 kHz to 400 kHz with short cavity lasers [37, 38]. Another concept, which might achieve higher OCT imaging rates in the future, is based on Vernier-tuned distributed Bragg reflector (VT-DBR) technology. A VT-DBR laser has only been used for OCT imaging at 1550nm with limited axial resolution [39]. Currently, the physical limit to sweep speed can be overcome in four completely different ways: (1) Extremely short cavities in vertical-cavity surface-emitting lasers (VCSELs) [40], (2) extremely long cavities in Fourier-domain mode-locked (FDML) lasers [41], (3) time-stretching of short pulses outside the cavity [42], (4) or no cavity at all in wavelength swept amplified spontaneous emission (ASE) sources [43]:

(1) VCSELs can operate in a single longitudinal mode due to their short cavity length, which is on the size of about a few wavelengths. Hence, very long instantaneous coherence lengths can be achieved [44]. However, it should be pointed out that this ultra-long coherence length is not necessary for retinal imaging, since typically only ~2 mm depth range are necessary. Retinal imaging with a VCSEL has been performed at up to 580 kHz axial line rate [45].

(2) In Fourier domain mode-locked (FDML) lasers [41], the cavity round trip time is synchronized to the intracavity wavelength filter frequency. Therefore, the fundamental limit to laser tuning rate can be overcome, and single beam scan rates of up to 5.2 MHz were demonstrated at 1300 nm wavelength [4]. With chromatic dispersion management [46, 47], the coherence length of FDML lasers was enhanced considerably to more than 20 mm [48]. FDML lasers can also have high output power directly from the cavity, on the order of tens of milliwatts [4, 23, 49].

(3) Since a sweep corresponds to an extremely chirped pulse, very high sweep speeds can also be generated by temporally dispersing ultrashort pulses [42]. To date, record sweep speeds of 90.9 MHz were demonstrated, albeit only at a sensitivity of 42 dB, unsuitable for imaging of biological tissue [50].

(4) In wavelength swept ASE sources, light is repeatedly filtered and amplified by a series of filter and gain elements, which form no laser cavity [43]. Hence, the instantaneous

linewidth is directly given by the number of consecutive filter events. Using two filter events, retinal imaging has been performed with a fast sweep rate of 340 kHz [51].

Due to the intrinsic limitations of all spectrometer solutions and other swept laser sources that have been used for OCT imaging, currently swept-source OCT with either VCSEL or FDML laser sources seems to be the most promising way for (multi-) MHz speeds in retinal OCT.

### 1.3. Challenges of MHz speeds

As discussed in the first section, increased speed offers a multitude of advantages over slower systems for retinal imaging. However, line rates in the MHz and multi-MHz range also raise a couple of challenges. First, the high speed imposes strict requirements on many parts of the OCT system, not only on the light source. Second, increased speed goes in hand with decreased sensitivity, which may limit the reasonable speed to only a few MHz maximum. We will briefly discuss both of these challenges for SS-OCT, starting with sensitivity.

For in-vivo retinal imaging of humans, power incident on the patient is limited by international standards, such that the sample arm power cannot be arbitrarily increased. Since shot noise limited sensitivity scales inversely with the optical power incident on the sample, sensitivity decreases with increased speed. For retinal imaging, the incident power level is limited by maximum permissible exposure (MPE) values of standards such as ANSI Z136.1, ISO 15004-2 or IEC 60825-1. For instance, ISO 15004-2 limits power of continuous non-scanned illumination incident on the cornea in typical OCT configurations to 1.4 mW at 1050 nm, while the MPE is slightly higher for the other standards.

With 1.4 mW on the cornea, even shot noise limited sensitivity falls below a reasonable mark of ~90 dB when coupling and interferometer losses are taken into account (Fig. 1(a)). The calculation is based on the following formula for shot-noise limited sensitivity  $S$  [52]:

$$S = 10 \log \left( \frac{\rho P T}{e} \right) - IL, \quad (1)$$

where  $\rho = 0.7 \text{ A/W}$  is a typical detector responsivity at 1060 nm,  $P$  is the optical power incident on the sample,  $T$  is the duration of an A-scan (inverse A-scan rate),  $e$  is the elementary charge of the electron, and  $IL$  is loss on the way back from the sample to the detector. The formula assumes that apart from  $IL$ , all power returning from the sample is incident on the photodetector. For clinical imaging, the requirements on sensitivity may even be higher than in a laboratory setting, since the collected signal intensity may be severely lowered by media opacities and optical aberrations of the patient eye. Assuming a minimum required sensitivity of 95 dB and a  $IL = 3 \text{ dB}$  in the setup, the maximum axial line rate is below 1 MHz for 1.4 dB sample arm power. Hence, for fast systems it is very important to assure a high collection efficiency, and a suitable interferometer design for sensitivity close to the shot noise limit [53]. Additionally, there are various pathways to acceptable signal strength:

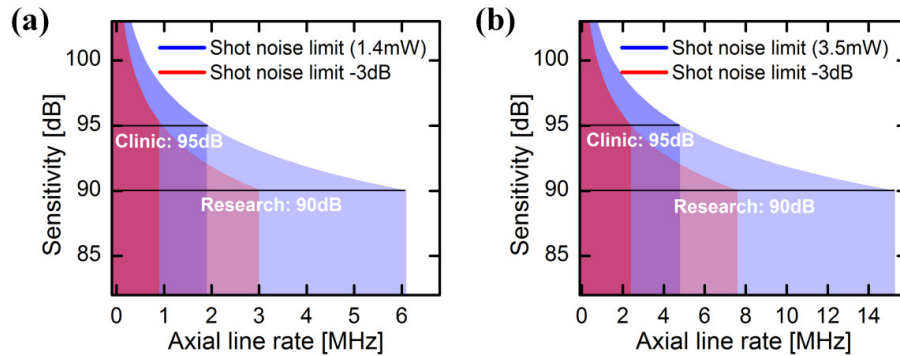


Fig. 1. Sensitivity vs. axial line rate for retinal imaging at 1050 nm (0.7A/W photodetector responsivity) for a) 1.4 mW and b) 3.5 mW sample arm power. Blue shaded regions: Shot noise limited sensitivity with 100% collection efficiency. Red shaded regions: sensitivity with a 3 dB penalty (for instance, 65% coupling efficiency and additional 1.13 dB penalty). Horizontal black lines indicate the limits for 95 dB ("clinical imaging") and 90 dB ("research") sensitivity.

First, **higher optical power levels** may be applicable when beam scanning and shorter exposure times are taken into account. However, this requires additional system safety mechanisms to assure that power is always below MPE, even if the beam scanning system fails or exposure time is extended. Figure 1(b) shows sensitivity vs. speed for an optical power of 3.5 mW, which has already been applied for in-vivo human imaging at 1050 nm [54]. At this power level, multi-MHz retinal imaging with high sensitivity is feasible even in the presence of interferometer losses.

Second, effective sensitivity is increased by **averaging**. As already discussed, averaging is already commonly employed to reduce speckle noise. In fact, the perceived OCT image quality depends so critically on speckle reduction that, in the long term, it is likely that most retinal OCT systems will employ some type of averaging. Hence, the signal level is automatically increased, which readily alleviates the detrimental effects of higher speeds. Since SNR increases with the square root of the number of averaged frames  $N$  for incoherent averaging [55], even a moderate amount of 10x averaging will theoretically increase SNR by 5 dB. We will show later in this paper that high image quality can be achieved at multi-MHz speeds and low sample arm power, using different averaging schemes.

Third, optical power may be even further increased with **multi-beam** approaches, in which each beam illuminates a different sample region [56]. Hence, the effective line rate increases with the number of spatially separated beams, whereas the sensitivity for each beam remains constant. This multi-beam approach is especially promising for swept-source OCT, since the detection scheme can be more easily extended to a multi-channel setup than in spectral domain OCT. Multi-beam swept-source imaging has been demonstrated at 1300nm with 20 MHz line rate [4]. For retinal imaging, two beams have been used to achieve 400 kHz line rate in a SS-OCT setup at 1050 nm [37], and three beams at 840 nm for 210 kHz line rate [56].

Fourth, the amount of collected optical power also depends on the **collection efficiency** of the system. Due to optical aberrations, the collection efficiency reaches a maximum for rather small numerical apertures in retinal imaging. Adaptive optics OCT and joint-aperture OCT (JA-OCT) have been demonstrated to increase the collection efficiency of retinal OCT. JA-OCT additionally provides intrinsic speckle reduction while maintaining MHz line rates [57].

Besides these limitations considering OCT system sensitivity, the system requirements for (multi-) MHz OCT currently push the limits of the detection and the beam deflection systems. Fortunately, available electronic bandwidth, analog-to-digital (AD) sampling rate, and computational power have increased considerably over the last years, such that sustained

acquisition of large data sets as demonstrated in this paper is possible. However, the mechanical specifications of the beam deflection system have not evolved accordingly. Standard galvanometer scanners restrict the frame rate to less than  $\sim 1$  kHz, which is not enough to take full advantage of multi-MHz OCT systems. While resonant scanners provide high speed, they are not adjustable in terms of frame repetition rate, which is inconvenient for many applications. Both the sensitivity and beam steering issue may be overcome with parallel illumination. With line and full-field illumination, optical power on the sample can be increased considerably [5]. Very high speeds can be achieved, but crosstalk between pixels may lead to a severe degradation of image quality compared to standard confocal OCT. Maintaining confocal beam delivery, multi-beam OCT also reduces requirements on the beam deflection system.

Here, we present a combination of multi-MHz single spot line rates together with dual-beam OCT imaging, to yield line rates in excess of 6 MHz. Compared to previous results, better axial resolution, enhanced coherence length and novel data processing schemes will be shown.

## 2. Dispersion-compensated 1050nm FDML laser

### 2.1. Laser setup

As a light source, we used an 1050 nm FDML laser [49, 58, 59], in a high-power Ytterbium co-amplified configuration [23]. The laser and buffer stage layout is shown in Fig. 2. Two key improvements were implemented compared to the laser presented in [23]: First, we used a bulk Fabry-Perot tunable filter (BFP-TF) instead of a fiber Fabry-Perot tunable filter (FFP-TF) [4]. The laser thus operates at a fundamental repetition rate of 419 kHz instead of 171 kHz, due to a higher filter resonance frequency. In contrast to most other swept lasers, this substantial increase in sweep speed leads to even more stable laser operation. We believe that this is mainly due to the shorter intracavity delay fiber, which has reduced absorption and polarization rotation [60]. Second, intracavity chromatic dispersion was compensated by a chirped fiber Bragg grating (cFBG, Teraxion Inc.), which has been shown to greatly improve the coherence length of FDML lasers [48, 61]. After the laser cavity, the fundamental laser repetition rate is increased by time-interleaving, a technique also known as buffering [62]. To this end, the laser current was modulated to a 25% / 12.5% duty cycle for four- and eight-times buffering, using a fast laser diode driver (Wieserlabs WL-LDC10D). Hence, the fundamental 419 kHz repetition rate is increased to 1.68 MHz and 3.35 MHz. The laser performance also benefited from a high-power semiconductor optical amplifier (Innolume GmbH) with large  $\sim 25$  dB small signal gain, which was used both in the FDML laser cavity and as booster after the buffer stage. Since the SOA already has high gain, the ytterbium doped fiber was only very weakly pumped with  $\sim 40$  mW optical power at 978 nm, which provided additional polarization independent gain, mainly at the lower wavelength end of the sweep around 1030 nm. Due to the combination of shorter fiber length, dispersion compensation and high gain, the fiber could be wound on a fiber spool of  $\sim 22$  cm diameter, much smaller than the 28 inch bicycle rim used as a spool for the delay line in the previous setup [23]. Note that again standard single-mode fiber (SSMF, OFS Allwave ZWP) was used in the delay line, which reduces cost by a factor of  $\sim 50$ -100 compared to specialized fiber that offers true single-mode operation (for instance Corning HI 1060). SSMF supports more than one transverse mode around 1060 nm, but with proper splicing to single-mode fiber (HI 1060), the fundamental mode is excited almost exclusively. This is indirectly confirmed by insertion loss measurements on SSMF spools with various fiber lengths, which yielded an attenuation of 0.8 dB/km and splice insertion loss of 0.4 dB (for one transition of HI 1060 to SSMF, i.e. 0.8 dB splice loss for the entire spool).



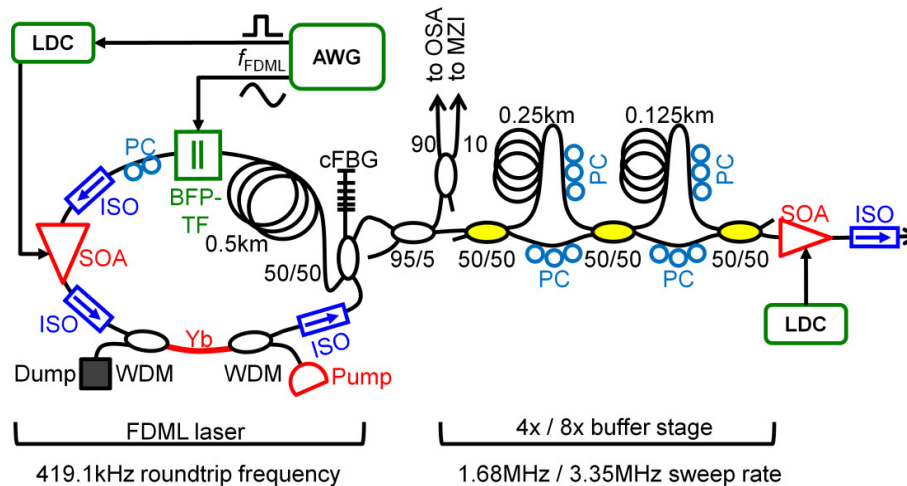


Fig. 2. FDML laser cavity and buffer stage layout (4x buffering version shown). AWG: arbitrary waveform generator; LDC: laser diode controller; SOA: semiconductor optical amplifier; ISO: isolator; PC: polarization controller; Yb: ytterbium doped fiber; BFP-TF: bulk fiber Fabry-Perot tunable filter; Pol: polarizer; pump: 978nm pump diode; cFBG: chirped fiber Bragg grating (Teraxion, Inc.), OSA: optical spectrum analyzer; MZI: Mach-Zehnder interferometer (used for the sensitivity roll-off measurements).

## 2.2. Laser characterization

The laser spectrum and coherence properties were characterized directly after the cavity output, i.e. before the buffer stage (see Fig. 2), using an optical spectrum analyzer (OSA, Yokogawa AQ6370B), a motorized Mach-Zehnder interferometer (MZI, home built), a 1 GHz dual-balanced photodetector (BPD, Wiserlabs WL-BPD1GA), and a fast digital oscilloscope (Tektronix DPO 5104).

Figure 3 (left) shows the laser output spectrum at both 1.68 MHz and 3.35 MHz, with a sweep range of 72 nm at both speeds. The sweep range of 72 nm corresponds to the 3 dB reflection bandwidth of the chirped fiber Bragg grating. Sensitivity decay with imaging depth was measured with the MZI, the BPD and the oscilloscope at 10 GS/s sampling rate (Fig. 3 right). The roll-off measurement is dominated by the electronic bandwidth of the detection system (1 GHz for both the BPD and the oscilloscope). Due to AC-coupling of the BPD, maximum sensitivity is reached a couple of hundred microns away from zero delay.

The signal remains almost constant up to 2 mm / 1 mm at 1.68 MHz / 3.35 MHz, respectively, and drops by about 6 dB (20\*log scale) at around 3.8 mm (1.68 MHz) / 1.6 mm (3.35 MHz). Our 3.8 mm roll-off at 1.68 MHz sweep rate compares well with the 2.2 mm reported for a 1050 nm VCSEL based OCT at only 580 kHz [45].

Compared to our previous results using a 3 MHz FDML laser without dispersion compensation [63], we improved the sweep range by 53% (72nm vs. 47nm) and the coherence length by 266% (1.6mm vs. 0.6mm). Note that for the dispersion compensated laser the 6 dB drop occurs at frequencies that are already close to the bandwidth limit of the detection system; hence a detection system with more electronic bandwidth may even yield larger coherence lengths.

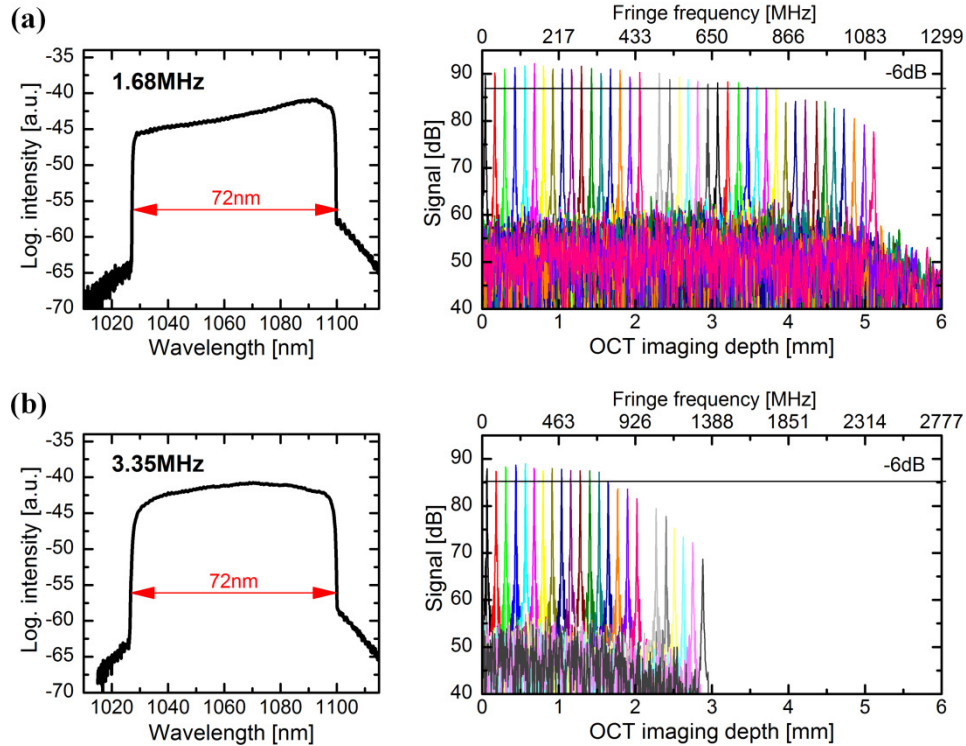


Fig. 3. Laser spectra and sensitivity roll-off at axial line rates of a) 1.68 MHz and b) 3.35 MHz. Note that for long imaging depths, sensitivity decay is dominated by the detection system's 1 GHz electronic bandwidth.

### 3. OCT imaging setup, data acquisition and processing

The OCT imaging setup was designed to enable sustained multi-MHz single-beam and dual-beam retinal imaging over a wide field of view. These requirements can be divided into two groups: First, the optical system in the sample arm has to be designed for wide-field retinal imaging. Since alignment is critical in wide-field retinal imaging, a fixation target and visual alignment control should be available. Second, the detection system needs to offer enough bandwidth (analog electronic and digital sampling rate), while at the same time allowing detection close to shot noise. As will be shown later, it is also beneficial to provide a means for sustained acquisition of very large data sets, on the order of tens of gigabytes. The basic interferometer layout and optical design has been adapted from [23] (Fig. 4), with improvements already used in [30]. The fiber output was collimated with an aspheric lens of 11 mm focal length (Thorlabs C220TME-C). A combination of 8 spherical two-inch lenses, arranged in two groups (L1 and L2), was used to relay the scanner pivot point into the human pupil, where the beam had a diameter of approximately 1.1 mm ( $1/e^2$  intensity). A three inch dichroic mirror (Layertec GmbH, reflectivity > 99.9% from 1000 nm to 1090 nm) placed between the two relay lens elements coupled a fixation target and a camera for pupil alignment into the sample arm. For wide-field retinal imaging, especially in the non-mydratic eye, it is important that the incoming OCT beam passes through the center of the pupil to reduce tilt of the retina in the OCT images. Moreover, we experienced that, for our setup, best image quality can be achieved when the pivot point of the imaging beam is located approximately at the nodal point of the eye, close to the posterior surface of the crystalline lens. Axial alignment to the nodal point also reduces retinal curvature in the OCT images [64].

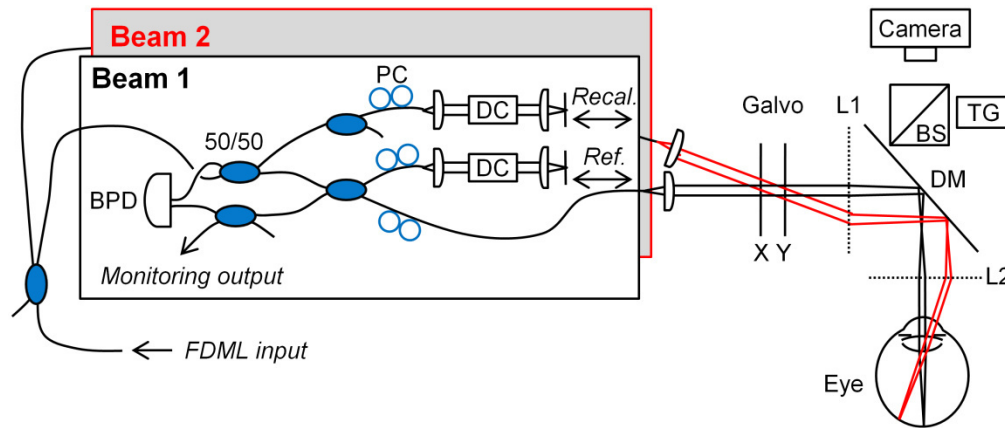


Fig. 4. Dual-beam OCT imaging setup. BPD: Balanced photo-receiver; PC: polarization controller; DC: dispersion compensating glass blocks; Recal.: recalibration arm; Ref.: reference arm; Galvo: galvanometer mirrors (x and y), L1/L2: relay lenses; BS: beam-splitter; TG: target; DM: Dichroic mirror. All fiber couplers (blue) have a 50/50 coupling ratio.

It should be emphasized that this alignment strategy is different to the common approach, where the axial position of the pivot point is placed close to the pupil, in order to avoid clipping of the extreme rays [64, 65].

The single-beam interferometer was duplexed for two-beam imaging, similar to previous multi-beam approaches. Two essentially identical interferometers are used for the two channels. A completely symmetric fiber interferometer layout configuration assures that detection is spectrally balanced, without the need to digitize the two photodiode outputs separately [66]. A recalibration curve for time to k-space resampling was acquired prior to the acquisition of each data set, using the built-in recalibration arm in the interferometer. Sample and recalibration arms were shuttered automatically by a servo motor when the recalibration curve was recorded. Contrary to short cavity lasers, no k-clocking or simultaneous acquisition of reference fringes is necessary [67], since the FDML laser has low sweep-to-sweep variation of the time-wavelength evolution. The same recalibration curve was used for the entire data set. Note that recalibration was carried out with the recalibration arm of only one of the two channels, but for each buffered sweep separately. The same recalibration data was used for the second channel.

The OCT signal was detected with a 1GHz dual-balanced photodiode (Wieserlabs WL-BPD1GA), low-pass filtered (BLP-600 + , Minicircuits) and digitized by an 8 bit PCIe data acquisition card at 1.5 GS/s (A/D card, Signatec PX1500-4). At this sampling rate, the A/D card enabled sustained data transfer to host computer (PC) memory with 85% duty cycle. Hence, our data set size is no longer limited by the onboard memory of the digitizer, which is usually much more expensive than PC RAM. In our case, more than 44 GB of data can be acquired using 48 GB of PC memory. After data acquisition, the OCT data set was stored on the computer hard drive and processed using standard OCT signal processing, including numerical dispersion compensation. Due to the ultrahigh frame rate, the fast galvanometer scanner was driven with a sinusoidal signal. Both scan directions were used with an 85% duty cycle, and images were corrected for nonlinear scanning via linear interpolation in post-processing [4, 63]. In our processing chain it appeared advantageous to carry out interpolation on the logarithmized OCT intensity images to minimize interpolation artifacts caused by noise. However, the physically correct way to average sample reflectivity is to average OCT signal intensity, i.e. the squared OCT signal amplitude. Hence, we performed a multi-step procedure for averaging multiple B-frames: First, linear intensity (squared amplitude) values from each scan direction were averaged before logarithmization and interpolation. Subsequently, the interpolated logarithmic images from both scan directions were averaged.

Cut-levels were used to restrict the dynamic range to 25 dB in the logarithmic images, with the lower cut-level automatically set 2 dB lower than the mean noise floor for each data set.

#### 4. MHz and multi-MHz retinal imaging

##### 4.1. Overview

In-vivo non-mydratric retinal imaging was performed on a healthy volunteer in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. To assure comparability of the different imaging speeds and protocols, the same eye of the same subject was imaged for all data sets presented in this paper.

**Table 1. Imaging parameters**

Imaging mode	Multi-data set	Ultra-dense sampling	Multispot
Axial line rate	<b>1.68 MHz</b>	<b>3.35 MHz</b>	<b>6.7 MHz</b>
Detection	Wieserlabs WL-BPD1GA, Minicircuits BLP-600 + , Signatec PX1500-4		
Sampling	1.5 GS/s, 8 bit		
Clocking	Internal A/D card clock & numerical resampling		
FDML dispersion compensation	yes		
Sweep range	72 nm		
Axial resolution <sup>1</sup>	10 $\mu$ m		
Transverse resolution <sup>2</sup>	25 $\mu$ m		
Number of beams	1	1	2
Imaging range (in air)	3.4 mm	1.7 mm	2.6 mm
6 dB roll-off depth <sup>3</sup>	3.8 mm	1.6 mm	~0.6 mm
Power on cornea	1.4 mW	1.7 mW	2x 0.85 mW
Sensitivity	91 dB	88 dB – 89 dB	85 dB – 86 dB
Data set size (A-scans)	1088 x 1088	1900 x 9500	2 x 3168 x 354
Field of view	52°	44°	50°
Transverse dimensions <sup>4</sup>	14.8 mm x 14.8 mm	12.5 mm x 12.5 mm	14.3 mm x 14.3 mm
Fast galvo duty cycle	85%		
Frame rate	1310 /s	1500 /s	2 x 900 /s
Number of data sets	24	1	1
Acquisition time per data set	0.83 s	6.3 s	0.39 s

<sup>1</sup> in tissue ( $n = 1.35$ ); <sup>2</sup> estimated from model eye; <sup>3</sup> measured with 10GS/s oscilloscope as discussed in section 2.2;

<sup>4</sup> calculated from field of view using a 0.285 mm/degree conversion factor from scan angle to distance on the retina

Three imaging modes were investigated: Sustained multi-data set acquisition at 1.68 MHz, ultra-dense sampling at 3.35 MHz and multispot imaging at an effective axial line rate of 6.7 MHz. The imaging modes were chosen to investigate the benefits and challenges of (multi-) MHz OCT: At 1.68 MHz, speed is already high enough to acquire a wide-field view of the fundus in less than a second. Hence, the resulting data sets have a low probability of distortion. By acquisition of many data sets the remaining distortion can be compensated by simple alignment and averaging. We demonstrate a combination of multi-data set and B-frame averaging for speckle reduction and higher signal levels. At 3.35 MHz, the sensitivity of our system dropped below 90 dB, resulting in low signal strength. We will show that massive frame averaging from an ultra densely sampled data set yields high image quality and sufficient signal at this multi-MHz axial line rate. Finally, we demonstrate two-beam imaging at 6.7 MHz as a means to further increase speed. Table 1 gives an overview of the imaging system configuration and performance parameters for each of the three modes. Note that the optical power incident on the cornea was lowered to 1.4 mW at 1.68 MHz.

#### 4.2. 1.68 MHz imaging – sustained acquisition of 24 data sets

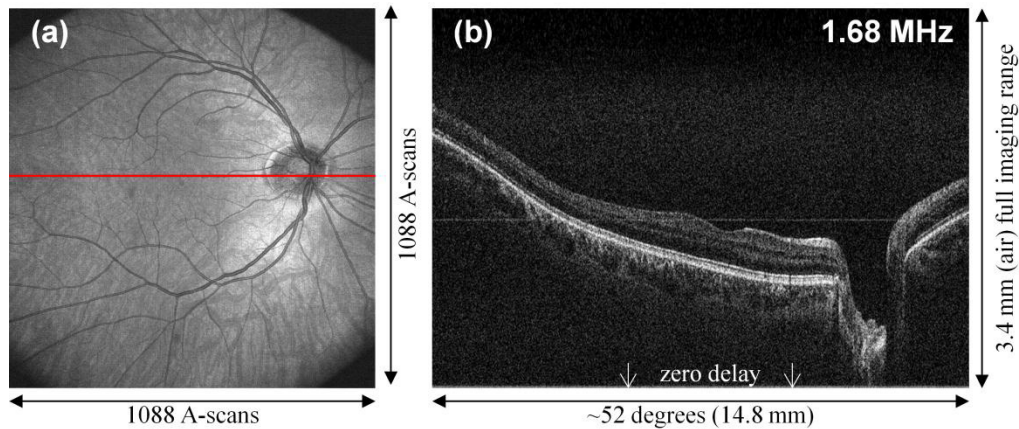


Fig. 5. Retinal imaging at 1.68 MHz axial line rate. More than one million axial scans were acquired in 0.83 s. a) En-face fundus view, reconstructed from the OCT data set. b) Unaveraged B-frame, at the position indicated by the red bar in the en-face view. [Media 1](#) shows an unaveraged flight-through of the entire data set at a playback speed 50 frames per second, i.e. much slower than the OCT acquisition frame rate of 1310 frames per second.

At 1.68 MHz laser sweep rate, ultra wide-field fundus coverage with dense isotropic sampling is possible with acquisition times of less than a second. Here, we acquired more than a million axial scans in 0.83 s, including galvanometer dead time. This short acquisition time already yields undistorted data sets with high probability. Moreover, even the slow galvanometer axis moves with an angular velocity of about 60 °/s, on the order of the typical saccade speed [68]. This means that distortions by saccades and other involuntary patient movements are spread out over large areas. Hence more B-frames are affected, and the relative displacement between successive B-frames is reduced, leading to a smoother transition between undistorted and distorted areas. Figure 5 shows an en-face view of a data set consisting of 1088<sup>2</sup> A-scans, and a representative, unaveraged B-frame. The total imaging depth of 3.4 mm in air is sufficient for wide-field imaging, covering the macula, the optical nerve head (ONH) and parts of the periphery. Apart from one horizontal line in the middle of the B-frame, no artifacts are visible in the image. Sensitivity was measured to be 91 dB with a neutral density filter and a test mirror, with 1.4 mW sample arm power. Taking into account 3 dB loss in the interferometer and 65% coupling efficiency, this measured sensitivity value is shot-noise limited. We chose a power of 1.4 mW to allow for uninterrupted sequential acquisition of many data sets. As already discussed, this acquisition of tens of gigabytes of data was enabled by data sustained data transfer from the A/D card to host computer memory. With a total of 24 acquired data sets, new averaging protocols can be applied to reduce the impact of involuntary eye motion and to reduce speckle noise.

#### 4.3 The simple “acquire-align-average” (AAA) processing approach

There have been various publications about averaging of several OCT volumes [15, 67, 69–71]. Most of them are either complex, or slow, or require a tracking system during data acquisition. Here we demonstrate a simple and very fast approach, which still shows remarkably good results. Our approach has some similarities to automatic volume-stitching (mosaicing) methods. However, instead of acquiring many volumes from different locations of the retina, the same volume is repeatedly scanned to form a series of data sets. Afterwards, these data sets are automatically aligned to each other and averaged, an approach that we call “acquire-align-average (AAA)”, which produces single highly averaged images (Fig. 6). Since image distortions are randomly spread over all data sets, distortions will be statistically



removed from the average of all data sets. In AAA, transverse alignment based on the OCT en-face projections is performed first. Second, B-frames from the same location in each of these transversally aligned data sets are aligned to each other and averaged. This scheme yields highly averaged images for both en-face views and B-frames. It is conceptually similar to extracting motion information from an SLO channel in post-processing – since the OCT volume rate is fast enough, the OCT en-face image can be used instead of the SLO image. The AAA approach does obviously not produce a single corrected 3D data set, since axial shift will still be observed in the direction of the slow scan axis. However, in almost all cases (depth-resolved) en-face views and B-frames are the only views used anyway. Moreover, the additional 3D information is mainly used to generate thickness maps, which should not be affected by the improper 3D alignment along the slow axis. Thus, all information that is used in current clinical retinal OCT systems will benefit from the averaging-based signal improvement in AAA. In future, full 3D correction may be carried out, for instance by using a reference B-scan along the slow axis [64]. Other methods, which have been used for mosaicing, may be employed as well [10, 72–74], but without the need for special scan patterns [69, 70].

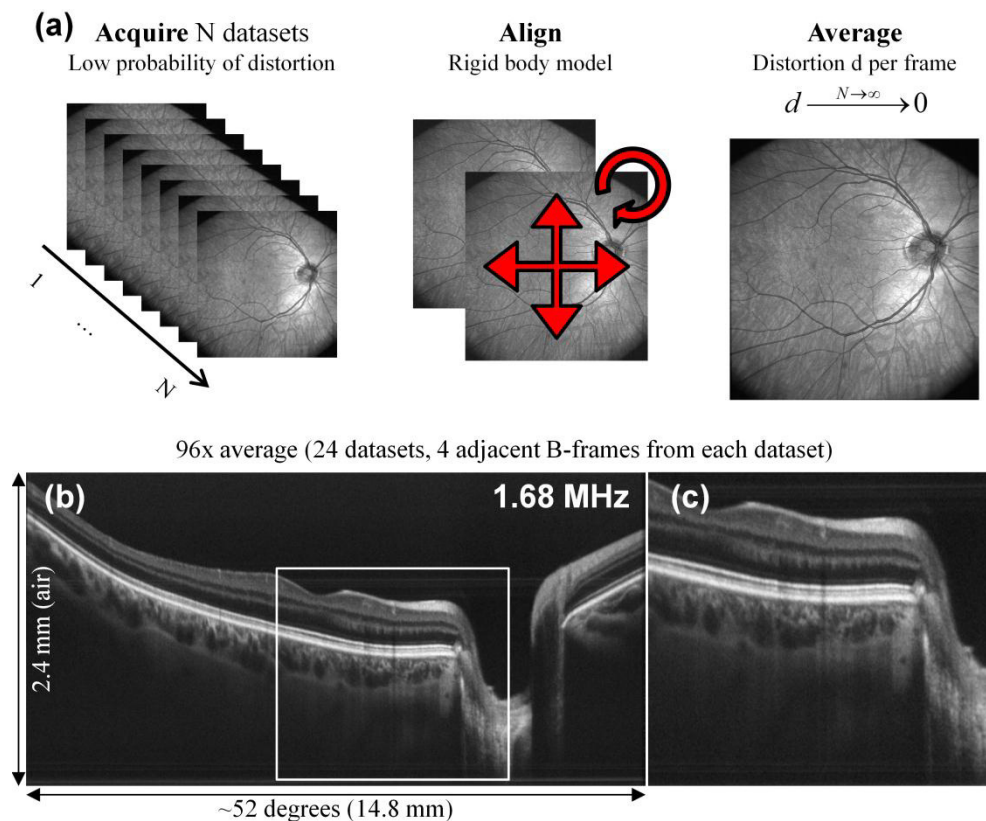


Fig. 6. a) Multi-data set averaging at 1.68 MHz with the acquire-align-average (AAA) scheme. After acquisition of  $N$  data sets, the data sets are aligned and averaged. Thus, distortion per frame is “averaged out” with increasing  $N$ . b) Result of AAA approach to imaging at 1.68 MHz. 4 frames from each of the 24 data sets were averaged (i.e. a total of 96 frames) to yield strong speckle reduction. c) Enlarged region from the region indicated by the white frame in b). All retinal layers including the ELM are clearly visible, indicating that alignment worked well. Note that image displayed in the right column of a) is the averaged en-face image after AAA processing of the 24 en-face images. [Media 2](#) shows the en-face reconstructions of all acquired data sets before registration at a playback speed of 2 volumes per second. Slight “zipper” artifacts can be observed due to instabilities in the galvanometer scanners operating at very high speed. A blinking artifact is clearly visible in the first data set.

After acquisition of all data sets, transverse alignment was performed using the reconstructed en-face images. Here, registration was performed with the StackReg plug-in in FiJi [75, 76], using the rigid body model algorithm that allows translation and rotation only. After registration, the transverse displacement information from the en-face image should be applied to the entire 3D data sets. In our case, the data sets showed only little translation and rotation with respect to each other.

Therefore, it was sufficient to simply take B-frames at the same location in each uncorrected data set, and aligning them to each other independently from the transverse information from the en-face alignment process. This constitutes an even simpler approach than the full AAA procedure described above. Figures 6(b), 6(c) show the resulting averaged B-frame, at the same location as indicated in Fig. 5. In fact, the data presented in Fig. 5 was taken from one of the 24 data sets. A total of 96 B-frames were averaged: 4 adjacent B-frames were averaged in each of the 24 data sets. Despite the fact that only basic alignment as described above was applied, the averaged frames still show details from all retinal layers, including the external limiting membrane (ELM) and blood vessels in both the retina and the choroid. Additionally, the resulting strong speckle reduction enables clear differentiation of layers up to the choroidal-scleral interface. Also note that the AAA approach not only reduces the impact of involuntary eye movements: Since the data sets are in general slightly shifted with respect to each other, the intensity of image artifacts like the fixed-noise pattern horizontal line visible in Fig. 5(b) is also reduced. Moreover, the eye-blink artifact observed in one of the data sets (see [Media 2](#)) is also suppressed in the averaged en-face image.

So surprisingly, MHz OCT enables fast averaging of frames from multi-volumes even without the information from transverse alignment. The AAA approach exhibits high resolution and low speckle noise without the need of a hardware eye tracker and without the need of very accurate alignment.

#### 4.4. 3.35 MHz imaging – very densely sampled data sets

At 3.35 MHz, the measured sensitivity dropped to 88 dB – 89 dB, again at the shot noise limit with a sample arm power of 1.7 mW. Reduced signal compared to the images in the previous section is visible (Fig. 7). For two reasons a smaller 40–45° field of view was chosen:

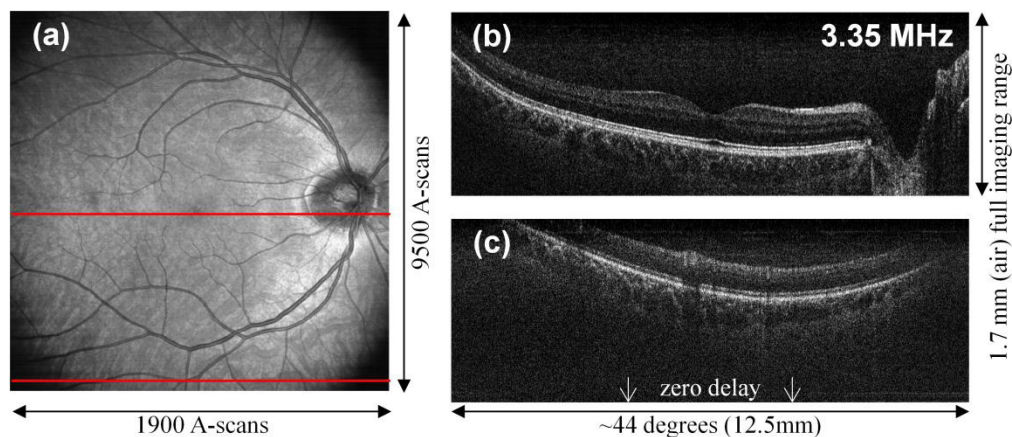


Fig. 7. 3.35 MHz imaging. a) Reconstructed fundus view, with red horizontal bars indicating the position of the unaveraged B-frames in b,c). As can be seen in c), field of view is not limited by sample arm optics or laser coherence length, but by the sampling rate of the A/D card (and the resulting small imaging range). [Media 3](#) shows only every fifth frame of the data set to reduce the size of the movie. For the movie, frame rate was set to 50/s and aspect ratio was adjusted by 2x downsampling in the horizontal direction. No further averaging was applied.

First, the galvanometer scanners did not work reliably at larger scan angles at these speeds anymore. Second, the imaging range of our system was reduced to 1.7 mm due to the finite sampling range and electronic bandwidth. Due to the natural curvature of the fundus, the retina moved out of the imaging range at the periphery, such that field of view was limited by A/D sampling rate (see [Media 3](#)).

To illustrate how low signal strength can be compensated by averaging, an extremely dense sampling pattern was applied, with 1900 A-scans per B-frame and 9500 B-frames per volume acquired in 6.3 s. While this acquisition time is too long for clinical application, it enables the controlled investigation of averaging very large amounts of adjacent B-frames. Figure 8 shows the average of 24 and 48 B-frames taken around the location of the B-frame in Fig. 7(b). Note that in this case, no alignment was necessary for averaging. Two points are noteworthy: First, signal intensity is increased to a level where all fundus layers up to the choroidal-scleral interface can be clearly identified. Moreover, fine structures such as retinal capillaries can be readily observed. Second, the B-frame sampling density is so high, that the speckle pattern is still partially visible despite the very large amount of up to 48 averaged frames. This may not be surprising, since the distance between neighboring B-frames is only about  $1.3\ \mu\text{m}$  (using a scaling factor of  $288\ \mu\text{m}/\text{degree}$ , and 9500 B-frames over  $42^\circ$ ).

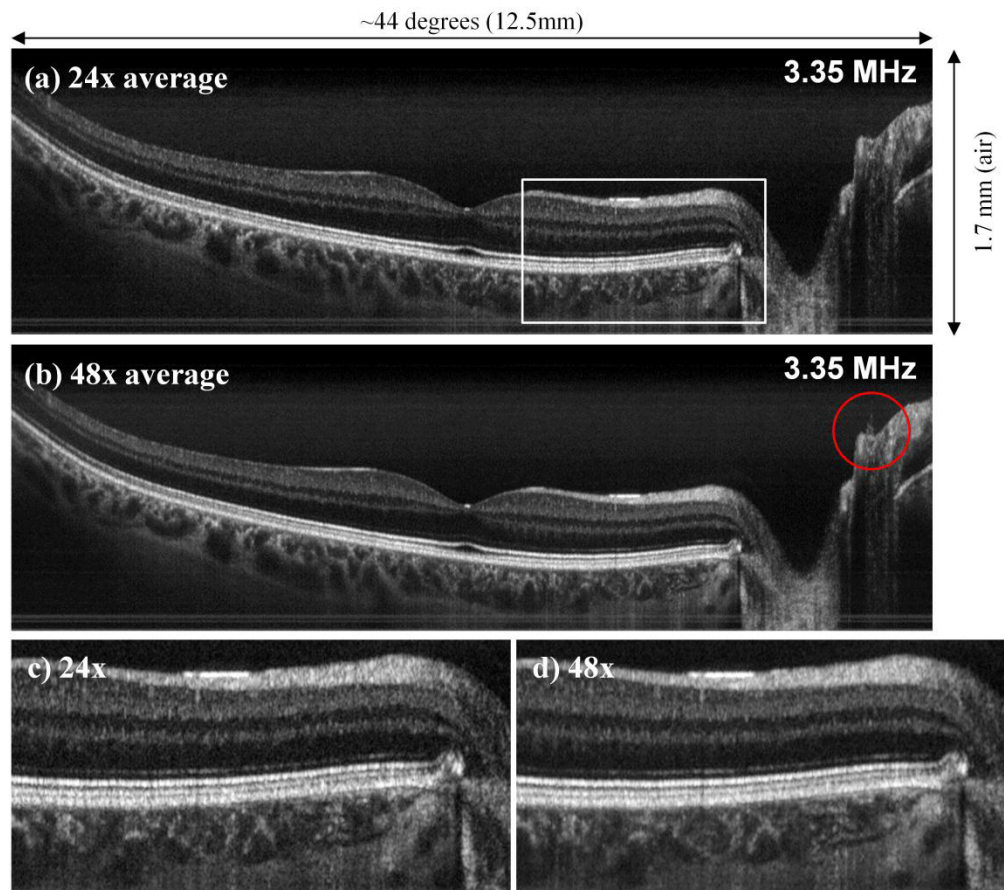


Fig. 8. a) 24x and b) 48x average of adjacent B-frames 3.35 MHz axial line rate. Note that, even though the speckle pattern is still partially developed in the 48x averaged image, some anatomical features are already distorted. For instance, the red circle in b) highlights an image detail, which is not visible in the 24x averaged frame. c,d): Enlarged view at the position indicated by the white box in a).



Hence, the 24 averaged frames span a distance of only slightly more than the spot size on the retina. Since the speckle pattern should remain fairly stable within a spot size, the speckle pattern is still visible even with 24x averaging. While speckle reduction is more pronounced with 48x averaging, the larger area covered already causes blurs in steep anatomical structures such as in the optical nerve head.

Furthermore, new anatomical features such as vitreoretinal adhesion are suddenly visible in the 48x averaged frame (see red circle in Fig. 8(b)). As already noted in [57], the optimum interframe distance for speckle reduction (see for instance [77]) may be too large to keep sufficient transverse resolution. So in summary, the low image quality of 3.35 MHz OCT can be highly improved by averaging. A value of 24 averaged frames yield good image quality especially considering the fact, that 24x averaging of a 3.35 MHz OCT system still results in an effective 140 kHz A-scan rate system.

#### 4.5. 6.7 MHz dual-spot imaging: FDML without dispersion compensation

As a proof-of principle experiment, we performed dual-spot imaging at 2x 3.35 MHz axial line rate with an FDML laser without dispersion compensation. The lower laser performance compared to the dispersion compensated laser highlights the importance of a well designed laser for swept-source multi-MHz imaging. The reduced axial resolution and shorter sensitivity roll-off decay are clearly visible in the resulting OCT images (Fig. 9). This is also due to the fact that we only used 0.85 mW sample arm optical power for each of the two beams, i.e. the same combined power as for single-beam imaging. Nevertheless, a moderate amount of 6x averaging increases the image quality considerably.

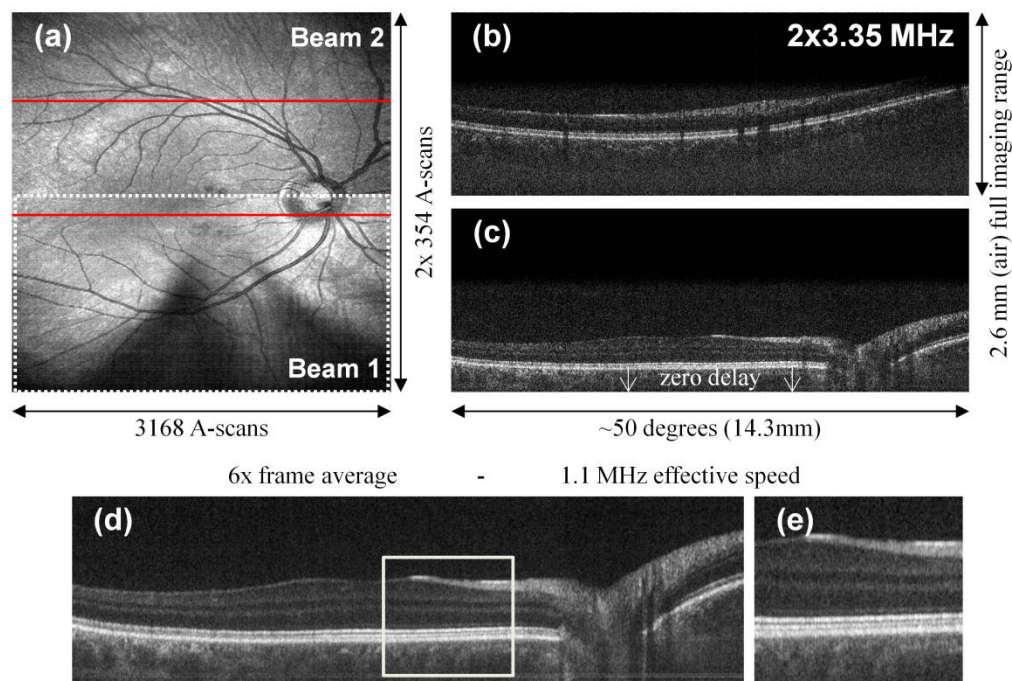


Fig. 9. Two-beam imaging at an effective axial line rate of 6.7 MHz, using only 0.85 mW optical power for each beam. a) Reconstructed en-face view: White dotted outline shows the area scanned by beam 1. There is around 10% overlap between the areas scanned by the two beams. b,c) B-frames from beams 1 and 2, as indicated by the red bars in the en-face view. The frames were 2x decimated in the transverse direction. d) 6x B-frame average at the same position as the frame shown in c), with enlarged region e).

Effective axial line rate with 6x averaging is 1.1 MHz, still higher than the raw speed demonstrated with any non-FMDL light source. The en-face image also shows ciliary shadowing, a typical problem encountered in wide-field retinal imaging [78].

## 5. Summary and outlook

We presented in-vivo OCT of the posterior pole at axial line rates of multiple MHz for the first time. At these ultrahigh speeds, image quality is affected by several challenges, such as limited sensitivity and imaging range. We have demonstrated three ways to overcome some of these issues: First, already moderate MHz speeds are sufficient for successive acquisition of many data sets. With the resulting large amount of acquired data, high image quality can be achieved. Here, 24 data sets have been acquired in less than a second, with low probability of distortion in each single data set. Hence, averaging reduces distortions and image artifacts are reduced, which are spread out statistically over all data sets. The presented alignment and averaging scheme corresponds to a software based eye-tracking solution. Hence system complexity is considerably reduced compared to commonly used hardware (SLO) based tracking schemes, since no further hardware is required. Second, we have shown that even a further increase to multi-MHz speeds is feasible even with relatively low optical power levels. Sufficient image quality can be obtained simply by averaging a correspondingly larger amount of frames. It might be argued that higher speeds make no sense if the necessary number of averaged increases accordingly, lowering effective line rate again. However, frame averaging will usually be performed anyway for a different reason, namely speckle reduction. We believe that perceived image quality of a fast system with 10x frame averaging will be higher than the image quality of a 10x slower system without averaging, assuming that the initial sensitivity is not too low. Suitable sensitivity values larger than ~90 dB should be easily achievable in ophthalmic multi-MHz OCT, by using higher MPE values for scanned systems. At the same time, even with averaging, the effective line rates in multi-MHz OCT exceed the line rates of commercial systems. For instance, 24x averaging at 3.35 MHz, as demonstrated in this paper, still yields an effective line rate of 140 kHz. Hence, very fast OCT systems are able to perform frame averaging for speckle reduction without reduction of 3D capabilities. Third, multi-beam imaging may be a solution for further increase in speed, especially if the total sample arm power is increased. With faster resonant beam scanners, the demonstrated speed of 6.7 MHz is sufficient for video-rate 3D OCT with reasonably dense sampling. For instance, a volume of 477 x 477 A-scans could be acquired with a volume rate of 25 Hz, using only 85% scanner duty cycle. Real-time video rate ophthalmic 3D OCT may be useful in applications such as OCT for surgical guidance, which until now is restricted to 2D live display or small 3D sampling densities only [79, 80].

Our results also show that the imaging range of ~3-4 mm (in air) is sufficient for ultrawide-field fundus coverage in normal subjects, in order to deal with the image curvature of the retina over the wide OCT viewing angle. Here, our imaging range was limited by the electronic bandwidth and sampling rate of the detection system. The next generation of ultrafast A/D cards will likely allow for sustained data acquisition at sufficient electronic bandwidth and more than the demonstrated 1.5 GS/s, thus opening the way for ultrawide-field fundus coverage and multi-volume averaging at multi-MHz speeds.

## Acknowledgments

We would like to acknowledge the support from W. Zinth at the Ludwig-Maximilians-University Munich. We would like to thank R. Leitgeb and T. Schmoll for discussions about image alignment. This research was sponsored by the German Research Foundation with the projects (Emmy Noether DFG – HU 1006/2-1) and the (DFG – HU 1006/3-1)) as well as by the European Union projects FUN-OCT (FP7 HEALTH, contract no. 201880) and FDML-Raman (FP7 ERC, contract no. 259158).

## 4 Verbesserung der Bildinformation

Im vorigen Abschnitt 3 wurde aufgezeigt, wie die A-Scan Rate für die retinale OCT auf bis zu mehrere MHz erhöht werden kann, was dicht abgetastete Weitfeld-Aufnahmen erlaubt und neue Datenverarbeitungsmöglichkeiten eröffnet. Die Weitfeld Aufnahmen bieten dabei erstmals ein Blickfeld, welches von anderen in der Augenheilkunde etablierten Verfahren wie der Fundusphotographie und SLOs abgedeckt wird. Wie schon in Abschnitt 2.2.5 angesprochen, bieten diese Verfahren jedoch teilweise noch weitere Bildinformationen, die auf einem anderen Kontrastmechanismus beruhen. Mit Erweiterungen der klassischen OCT können die Bildinformationen auch für OCT weiter verbessert werden, wie im Folgenden gezeigt wird. Möglicherweise könnte (Multi-) MHz-Weitfeld-OCT diese etablierten Methoden dann also zumindest bei einem Teil der Patienten überflüssig machen.

Durch funktionales OCT können auch für OCT weitere Kontrastmechanismen ausgenutzt werden, was die diagnostische Aussagekraft von OCT weiter erhöhen kann. Ein Beispiel hierfür ist die in Abschnitt 4.1 abgedruckte Veröffentlichung „Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography“, welche in Zusammenarbeit mit Cedric Blatter aus der Gruppe von Rainer Leitgeb an der medizinischen Universität Wien entstanden ist. Das in Abschnitt 3.4 vorgestellte OCT System wurde hierzu mit einem speziellen Aufnahmeprotokoll betrieben, bei dem jede Stelle an der Netzhaut mehrfach abgetastet wird. Das Speckle Muster bleibt dabei an allen unbewegten Stellen gleich, ändert sich aber an durchbluteten Stellen. Durch Bildung der zeitlichen Standardabweichung bzw. Varianz an jedem Bildpunkt kann somit der Blutfluss visualisiert werden. Die Blutflussvisualisierung ist damit nichtinvasiv, da keine Kontrastmittel verwendet werden. Durch die hohe MHz Geschwindigkeit des Systems konnte erstmals ein Blickfeld erreicht werden, welches dem von klassischen Funduskameras entspricht.

Während das Speckle Muster im Falle der Mikroangiographie erwünschte Informationen liefert, wirkt es bei Betrachtung der Morphologie störend. Zur Speckle-Reduktion werden daher normalerweise mehrere B-Frames von leicht unterschiedlichen Positionen gemittelt, was allerdings die Aufnahmezeit erhöht und die transversale Auflösung in Richtung des Ortsversatzes verringert. Die in Abschnitt 4.2 nachgedruckte Veröffentlichung „Joint aperture detection for speckle reduction and increased collection efficiency in ophthalmic MHz OCT“ beschreibt ein neues Verfahren zur Speckle Reduktion, welches gleichzeitig weitere Vorteile bietet. In diesem sogenannte „Joint-Aperture OCT“ wird die Probe wie üblich mit einem Strahl beleuchtet, der das zurückgestreute Signal auch detektiert. Zusätzlich zu diesem aktiven Kanal sind aber weitere passive Kanäle vorhanden, welche das in andere Richtungen zurückgestreute Licht wieder auffangen. Dadurch wird auch die Aufsammeleffizienz erhöht, und die Signalstärke wird bei gleicher Sensitivität des aktiven Kanals erhöht. Dies erhöht möglicherweise die maximale Geschwindigkeit, bei der retinale OCT mit hoher Signalstärke durchgeführt werden kann (siehe

---

auch Abschnitt 3.4). In Zukunft kann mit Doppler-JA-OCT potentiell auch der dreidimensionale Geschwindigkeitsvektor des Blutflusses ermittelt werden, da durch die zusätzlichen Kanäle mehr als eine Geschwindigkeitskomponente detektiert wird. Darüber hinaus könnten auch verschiedenen Gewebetypen anhand ihrer Streueigenschaften differenziert werden, wie dies bereits für einen einzelnen A-Scan gezeigt wurde [105].

## 4.1 Mikroangiographie

Speckle-Varianz Methoden zur Darstellung des Blutflusses profitieren besonders von einer hohen OCT Geschwindigkeit, da an jeder Probenposition mehrere Aufnahmen hintereinander durchgeführt werden müssen. Dies beschränkt diese kontrastmittelfreie und damit nicht invasive Angiographie oft auf relativ kleine Blickfelder, welche einen deutlich kleineren Bereich erfassen als die klassischen Methoden, welche auf einem Fluoreszenzfarbstoff basieren. Mit MHz-OCT konnte erstmals eine nichtinvasive Weitfeld-OCT der Netzhaut erstellt werden, welche im Abdruck<sup>6</sup> der Veröffentlichung

C. Blatter, T. Klein, B. Grajciar, T. Schmoll, W. Wieser, R. Andre, R. Huber, and R. A. Leitgeb, "Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography," Journal of Biomedical Optics 17, 070505 (2012),

beschrieben ist. Die Veröffentlichung wurde von Cedric Blatter zusammen mit mir, B. Grajciar, T. Schmoll, W. Wieser, R. Andre, R. Huber und R. A. Leitgeb erstellt. Die Datenaufnahme und Standard OCT Datenauswertung wurde dabei von mir mit Hilfe des in Abschnitt 3.4 präsentierten FDML Lasers durchgeführt, während C. Blatter die Speckle-Varianz Analyse durchführte.

Zusätzlich zum Vorteil der Kontrastmittel-freien Bildgebung kann mit der OCT basierten Angiographie auch die axiale Position der Blutgefäße bestimmt werden. Während die herkömmliche Angiographie nur eine 2D Aufsicht auf die Netzhaut bietet, liefert OCT auch die Tiefeninformation mit, so dass die Blutgefäße den einzelnen Netzhautschichten zugeordnet werden können. So kann zum Beispiel die Vaskularisierung der Chorioidea getrennt von der Durchblutung der Netzhaut untersucht werden.

---

<sup>6</sup> © 2012 Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers

# Journal of Biomedical Optics

[SPIDigitalLibrary.org/jbo](http://SPIDigitalLibrary.org/jbo)

## **Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography**

Cedric Blatter  
Thomas Klein  
Branislav Grajciar  
Tilman Schmoll  
Wolfgang Wieser  
Raphael Andre  
Robert Huber  
Rainer A. Leitgeb



# Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography

Cedric Blatter,<sup>a</sup> Thomas Klein,<sup>b</sup> Branislav Grajciar,<sup>a</sup> Tilman Schmoll,<sup>a</sup> Wolfgang Wieser,<sup>b</sup> Raphael Andre,<sup>b</sup> Robert Huber,<sup>b</sup> and Rainer A. Leitgeb<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Medical University Vienna, Center of Medical Physics and Biomedical Engineering, Waehringerguertel 18-20, 1090 Vienna, Austria

<sup>b</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Oettingenstraße 67, 80538 Munich, Germany

**Abstract.** Retinal and choroidal vascular imaging is an important diagnostic benefit for ocular diseases such as age-related macular degeneration. The current gold standard for vessel visualization is fluorescence angiography. We present a potential non-invasive alternative to image blood vessels based on functional Fourier domain optical coherence tomography (OCT). For OCT to compete with the field of view and resolution of angiography while maintaining motion artifacts to a minimum, ultrahigh-speed imaging has to be introduced. We employ Fourier domain mode locking swept source technology that offers high quality imaging at an A-scan rate of up to 1.68 MHz. We present retinal angiogram over ~48 deg acquired in a few seconds in a single recording without the need of image stitching. OCT at 1060 nm allows for high penetration in the choroid and efficient separate characterization of the retinal and choroidal vascularization. © 2012 Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE). [DOI: 10.1117/1.JBO.17.7.070505]

Keywords: biomedical optics; biophotonics coherent; optical systems; imaging; coherence ophthalmology.

Paper 12222L received Apr. 7, 2012; revised manuscript received Jun. 6, 2012; accepted for publication Jun. 11, 2012; published online Jun. 29, 2012.

Assessment of the retinal and choroidal vascularization yields important diagnostic benefits for major ocular diseases that affect the vascular network already at an early state. The gold standards for their visualization are fluorescein angiography (FA) and indocyanine green angiography. They are commonly used in clinical practice for the diagnosis of vascular occlusions, diabetic retinopathy, and choroidal neovascularization, which is usually a cause of age-related macula degeneration. The invasiveness of these techniques together with undesirable side effects, through the injection of a fluorescent dye, limits the screening capabilities for large populations. Moreover, no depth resolution is available.

Fourier domain optical coherence tomography (FDOCT) is a non-invasive three-dimensional imaging technique with high sensitivity.<sup>1</sup> Functional extensions of FDOCT and in particular microcirculation imaging have profited from recent technological developments for high-speed FDOCT.<sup>2</sup> Firstly, images are

virtually free of motion distortion because of smaller acquisition times. Therefore, the patient comfort is improved by keeping measurement duration to a few seconds. Secondly, the lateral sampling can be increased while keeping the optimal B-scan rate for vascular contrast imaging. If the B-scan rate is low, motion artifacts are more likely to cause unwanted signal decorrelation, reducing the contrast between static tissue and flow. The increase of B-scan rate should, however, be limited so that high sensitivity for small capillary flow is preserved. Recent demonstrations applied B-scan rates of several hundred Hz.<sup>3</sup> Last but not least, a large field of view (FOV) can be covered in a single recording. High-speed FDOCT is thus optimal for non-invasive imaging of retinal microvasculature comprehensively *in vivo*.

The visualization of the microvasculature yields an easily accessible and intuitive way to assess its integrity. During the last years, a number of strategies for contrasting microvasculature based on FDOCT have been introduced. Contrast between flow and static tissue can be obtained by determining changes either between A-scans or successive tomograms in phase, a method known as phase variance,<sup>4</sup> or in amplitude, known as speckle variance,<sup>5</sup> or by filtering the complex spectrum, known as OMAG.<sup>6</sup> Approaches based on phase difference between two spatially separated beams on the retina yielded good contrast of the retinal and choroidal vessel beds over a large range of velocities.<sup>7</sup> Other authors introduced a pure intensity-based method to filter out capillaries from high resolution data thus avoiding axial decorrelation artifacts below vessels usually present in variance-based contrasting techniques.<sup>8</sup> Generally, the demonstration of these techniques was restricted to small FOV because of limited acquisition speed. It was partially solved by stitching small volumes together.<sup>3</sup> A critical point, however, concerning the clinical acceptance of this technique is certainly the associated long total measurement time, because of fixation change and the recording of redundant overlap areas required for registration. Ultrahigh-speed FDOCT is therefore a promising candidate to compete with the FOV and resolution of FA, since a large patch can be covered by a single recording in a few seconds. A rough estimation of the required imaging speed, taking into account a spatial sampling of  $2000 \times 1000$  pixels, 5-fold redundancy for variation calculation, and a total acquisition time shorter than 10 s, shows that an A-scan rate over 1 MHz is required. Recent developments in this imaging speed range are dominated by swept source (SS) systems. Over the last years, multi-MHz imaging was introduced based on the concept of Fourier domain mode locked (FDML) swept sources. Retinal and choroidal imaging with this technology at ultrahigh-speed was demonstrated at a center wavelength of 1060 nm.<sup>9</sup> Posterior segment OCT imaging in that water window has the advantage of providing increased penetration into the choroid compared to the common 850 nm region because of reduced scattering. It allows for a better assessment of choroidal vasculature that is particularly important for ocular diagnosis; its network being the main oxygen and nourishment supplier of the retina.

Angiography using intensity variance analysis is especially suitable for high-speed SS-based systems, because it is independent from any acquisition timing problems, such as trigger jitter.

In the present work we therefore chose to combine ultrahigh-speed FDOCT with intensity variance contrasting for

Address all correspondence to: Rainer A. Leitgeb, Medical University Vienna, Center of Medical Physics and Biomedical Engineering, Group of Biomedical Optics, Waehringerguertel 18-20, 1090 Vienna, Austria. Tel: +43 1 40400 1714; E-mail: [rainer.leitgeb@meduniwien.ac.at](mailto:rainer.leitgeb@meduniwien.ac.at)



non-invasive depth-resolved angiography of the retina and choroid.

The schematic of the optical setup is the same as previously described for MHz imaging.<sup>9</sup> The light source is a FDML laser with its Fabry-Perot filter driven at ~419 kHz. The so-called buffering technique of time-multiplexing is later used to increase the sweep rate by a factor of 4 leading to 1.68 MHz *A*-scan rate. The spectrum is centered at 1060 nm with a 72 nm sweep range. It produces an ~14  $\mu\text{m}$  axial resolution in air. Shot noise limited sensitivity of ~91 dB with 1.7 mW power at the cornea is achieved. Widefield imaging is obtained via a sequence of several commercially available, 2 in. diameter planoconvex lenses (Thorlabs), arranged into 2 groups with effective focal lengths of 78 mm and 41 mm. A 27- $\mu\text{m}$  spot size was produced on the retina. The interference signal was measured with a dual-balanced detector (DBD, WieserLabs, WL-BPD1GA) and digitalized with an 8-bit card at 1.5 G Samples/s (Signatec, PX1500-4).

Microcirculation is contrasted against static tissue by calculating first the squared intensity difference between successive tomograms:

$$P(x, y_i, z) = [I(x, y_i, z) - I(x, y_{i+1}, z)]^2,$$

where  $I(x, y, z) = 20 \cdot \log[|\text{FFT}(x, y, k)|]$ , and  $x, y, z$  are the spatial pixel coordinates corresponding to fast and slow scanning, and the depth coordinate, respectively. The intensity difference tomograms  $P$  exhibiting high decorrelation are rejected by comparing their respective mean value to a manually set threshold  $T$ . The number of pictures averaged at each position can be formally written as

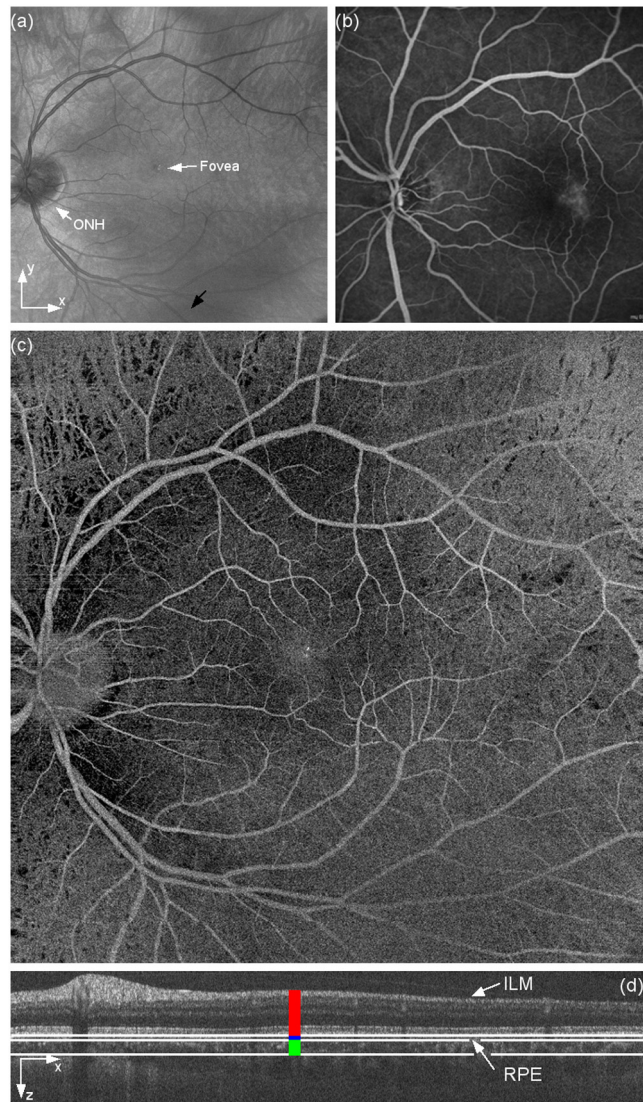
$$M(y) = \sum_{i=0}^{N-1} \left\{ \left[ \sum_{x,z} P(x, y_i, z) \right] < T \right\},$$

with  $N$  as the number of *B*-scans measured at the same position  $y$ . The value of  $T$  is chosen such as to obtain optimal vessel contrast and to suppress residual bulk motion signatures. The logic operation in the brackets yields 1 or 0 for TRUE or FALSE, respectively. Finally, the motion contrast volume  $V$  is obtained by averaging only over the remaining  $M$  intensity squared difference tomograms  $P$ :

$$V(x, y, z) = \frac{1}{M(y)} \sum_{i=0}^{N-1} \left\{ \left[ \sum_{x,z} P(x, y_i, z) \right] < T \right\} P(x, y_i, z).$$

The slow axis scanner is driven by a multiple-step function. It permits measuring successive *B*-scans at the same vertical position  $y$ , giving an almost perfect correlation for static tissue. We measure  $N = 5$  *B*-scans at 800 vertical positions. The fast axis driving function is a ramp of ~70% duty cycle and a frequency of 560 Hz. Each *B*-scan consists of 2060 *A*-scans. This leads to an effective volume sampling of  $2060 \times 800 \times 460$  ( $xyz$ ). The scan amplitude is set to produce an ~48 deg FOV on the retina. The total acquisition time for the full FOV is only 7 s.

Figure 1(a) shows the en-face mean projection of the intensity data set of the retina of a healthy volunteer acquired over a wide FOV of ~48 deg. Large retinal and choroidal vessels are already visible, however, smaller vessels lack contrast. They are, on the other hand, well appreciated in the high contrast en-face mean projection of the calculated 3-D intensity variance set [Fig. 1(c)]. The FOV of our label-free and non-invasive wide-field angiography can be well compared to that of standard

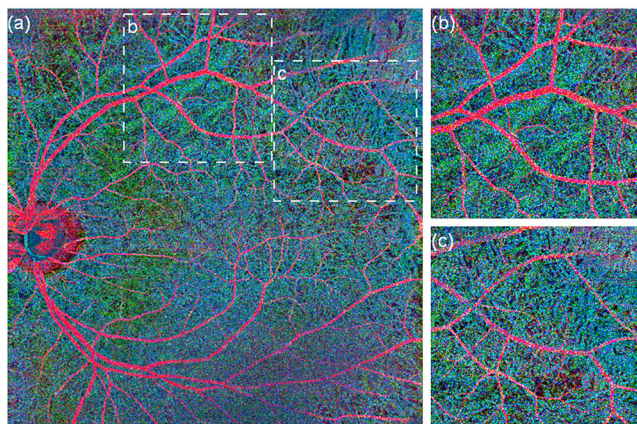


**Fig. 1** (a) Pseudo-SLO fundus obtained by en-face mean projection of the intensity data set. ONH: optic nerve head. Black arrow: low signal region. (b) Representative standard fluorescein angiogram of a different subject for comparison (c) ~48 deg widefield angiogram, en-face mean projection of the intensity difference 3-D data set calculated from (a). (d) Five-fold averaged tomogram after flattening to the retinal pigment epithelium (RPE). Segmentation borders for Fig. 2 are the inner limiting membrane (ILM) and the RPE.

FA. Figure 1(b) shows a standard FA of a patient for qualitative comparison. An important advantage of our technique as compared to previous non-invasive methods based on OCT is the small acquisition time for such image obtained in a single recording.

The depth resolution of OCT allows for differentiating the retinal and choroidal vasculature network for further investigation. For this task, the intensity tomograms were first flattened by detection of the retinal pigment epithelium (RPE) layer [Fig. 1(d)]. In a second step, the position of the inner limiting membrane (ILM) was determined. The corresponding coordinates were used for segmented en-face projection of the intensity difference 3-D set. The first segment consists of the region from ILM to the RPE layer [red bar in Fig. 1(d)], the second segment comprises the vascular structures down to about 50  $\mu\text{m}$  below the RPE (blue bar). Large





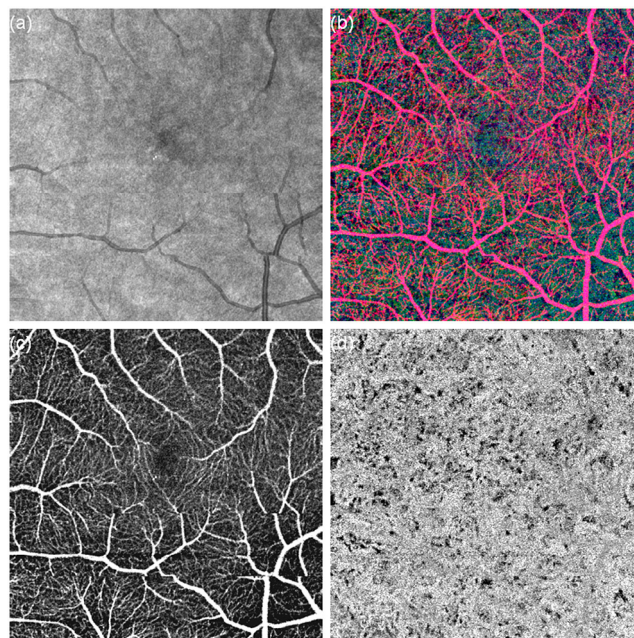
**Fig. 2** Color-coded en-face mean projection of the retinal and choroidal vasculature. (a) An  $\sim 48$  deg depth-resolved angiogram. (b) and (c) zoom showing large choroidal vessels and fine vasculature.

choroidal vessels are finally segmented in a third layer (green bar). For the retinal layer, the intensity difference 3-D data set was multiplied by a manually thresholded copy of the intensity data set. It reduces background noise, so that high back-scattered blood vessels are better visible. The segmentation of the RPE is not possible in the optic nerve head (ONH) region, hence the ONH vasculature is attributed to the upper layer.

Figure 2 shows a color-coded combined representation of the segmented en-face mean projections for the retina and choroid according to Fig. 1(d). It is possible to resolve, simultaneously, retinal and choroidal vessels. The high lateral sampling allows revealing also small vessels and fine network as shown in Fig. 2(c). The choroid exhibits different kinds of vessels along the depth. Close below the RPE, a dense network of small choroidal vessels is visible [Fig. 2(c)]. In deeper regions, the vessel size increases [Fig. 2(b)]. The low contrast region in the picture's lower part is the result of low signal in the original intensity tomograms [cf. Fig. 1(a), black arrow].

Small retinal capillaries, particularly in the parafoveal region are only weakly visible. This is due to the coarse sampling. Nevertheless, the current protocol would provide a first wide-field overview that can then be used as guide to focus on a suspicious area or a region of interest. Figure 3 shows an  $\sim 12$  deg FOV centered on the fovea acquired with the same parameters as for the large FOV. The lateral resolution is obviously sufficient to contrast small parafoveal capillaries efficiently [Fig. 3(b) and 3(c)] in the en-face mean projection of the intensity difference data set, while absent of the intensity projection [Fig. 3(a)]. Furthermore, choroidal vessels are well appreciated [Fig. 3(d)]. It is, however, difficult to resolve single choroidal vessels in the fovea region due to the dense vascular network directly underneath the RPE. The latter also shades the signatures of deeper choroidal vessels in the en-face view. Faster *B*-scan rates could decrease the difference signal of the choriocapillary layer and enhance the contrast of larger vessels underneath. This has recently been demonstrated employing a dual-beam technique.<sup>7</sup>

In conclusion, single recording with short acquisition time is an important step towards large field label-free and non-invasive angiography. Compared to previous work in vascular imaging using volume stitching, the introduction of ultrahigh-speed allows for small acquisition time, as well as short total measurement duration. It is promising, therefore, as a viable alternative to retinal FA. Still, the latter remains advantageous for the



**Fig. 3** An  $\sim 12$  deg FOV centered at the fovea. (a) Pseudo-SLO fundus obtained by en-face mean projection of the intensity data set. (b) Color-coded en-face mean projection of the retinal and choroidal vasculature. (c) Retinal vasculature. (d) Choroidal vasculature.

detection of blood leakage, as well as for studying the time evolution of vessel filling.

### Acknowledgments

Funding from the EU FP7 program is acknowledged (FUN OCT, Grant No. 201880). BG is funded by the Austrian Christian Doppler Association.

### References

1. R. Leitgeb, C. Hitzenberger, and A. Fercher, "Performance of Fourier domain vs. time domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(8), 889–894 (2003).
2. T. Schmoll, C. Kolbitsch, and R. Leitgeb, "Ultra-high-speed volumetric tomography of human retinal blood flow," *Opt. Express* **17**(5), 4166–4176 (2009).
3. D. Kim et al., "In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* **2**(6), 1504–1513 (2011).
4. J. Fingler et al., "Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique," *Opt. Express* **17**(24), 22190–22200 (2009).
5. A. Mariampillai et al., "Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **33**(13), 1530–1532 (2008).
6. R. Wang et al., "Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography," *Opt. Lett.* **35**(9), 1467–1469 (2010).
7. F. Jaillon, S. Makita, and Y. Yasuno, "Variable velocity range imaging of the choroid with dual-beam optical coherence angiography," *Opt. Express* **20**(1), 385–396 (2012).
8. T. Schmoll et al., "Imaging of the parafoveal capillary network and its integrity analysis using fractal dimension," *Biomed. Opt. Express* **2**(5), 1159–1168 (2011).
9. T. Klein et al., "Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser," *Opt. Express* **19**(4), 3044–3062 (2011).



## 4.2 Joint-Aperture OCT

Die genaue Ausprägung des Speckle-Musters hängt nicht nur von der Mikrostruktur der Probe, sondern auch von den Eigenschaften des elektrischen Feldes ab. Bei diffus reflektierenden Proben wie biologischem Gewebe ergibt sich je nach Beobachtungsrichtung ein unterschiedliches Speckle-Muster. Dies wird in der Veröffentlichung

T. Klein, R. André, W. Wieser, T. Pfeiffer, and R. Huber, "Joint aperture detection for speckle reduction and increased collection efficiency in ophthalmic MHz OCT," Biomedical Optics Express 4, 619-634 (2013),

ausgenutzt, die von mir gemeinsam mit R. André, W. Wieser, T. Pfeiffer und R. Huber erstellt wurde. Das zurückgestreute Licht wird hier nicht nur in Beleuchtungsrichtung detektiert, sondern auch unter anderen Streuwinkeln wieder aufgesammelt. Die Publikation enthält zunächst eine Beschreibung von bisherigen Verfahren zur Speckle Reduktion in OCT Systemen. Alle diese Verfahren sind entweder sehr langsam, da sequentiell, oder verschlechtern die Sensitivität. Mit der von uns präsentierten Technik „Joint-Aperture OCT“ werden die Eigenschaften des beleuchtenden OCT Kanals hingegen kaum beeinflusst, die weiteren Kanäle tragen einfach weitere Informationen bei. So kann unter voller Beibehaltung der sehr hohen Linienrate von 1.68MHz Speckle reduziert und die gesamte detektierte optische Leistung erhöht werden. Gleichzeitig werden spekuläre Reflektionen aus dem Probenarm unterdrückt, da diese per Definition nur in einem der verschiedenen Kanäle auftreten können. Diese Publikation wurde für das „Spotlight on Optics“ der Optical Society of America ausgewählt.

# Joint aperture detection for speckle reduction and increased collection efficiency in ophthalmic MHz OCT

Thomas Klein, Raphael André, Wolfgang Wieser, Tom Pfeiffer, and Robert Huber\*

*Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Fakultät für Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oettingenstr. 67, 80538 Munich, Germany*

*\*Robert.Huber@LMU.de*

**Abstract:** Joint-aperture optical coherence tomography (JA-OCT) is an angle-resolved OCT method, in which illumination from an active channel is simultaneously probed by several passive channels. JA-OCT increases the collection efficiency and effective sensitivity of the OCT system without increasing the power on the sample. Additionally, JA-OCT provides angular scattering information about the sample in a single acquisition, so the OCT imaging speed is not reduced. Thus, JA-OCT is especially suitable for ultra high speed in-vivo imaging. JA-OCT is compared to other angle-resolved techniques, and the relation between joint aperture imaging, adaptive optics, coherent and incoherent compounding is discussed. We present angle-resolved imaging of the human retina at an axial scan rate of 1.68 MHz, and demonstrate the benefits of JA-OCT: Speckle reduction, signal increase and suppression of specular and parasitic reflections. Moreover, in the future JA-OCT may allow for the reconstruction of the full Doppler vector and tissue discrimination by analysis of the angular scattering dependence.

©2013 Optical Society of America

**OCIS codes:** (170.4500) Optical coherence tomography; (170.3880) Medical and biological imaging; (120.3890) Medical optics instrumentation; (030.6140) Speckle.

## References and links

1. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography," *Science* **254**(5035), 1178–1181 (1991).
2. E. A. Swanson, J. A. Izatt, M. R. Hee, D. Huang, C. P. Lin, J. S. Schuman, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "In vivo retinal imaging by optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **18**(21), 1864–1866 (1993).
3. A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, W. Drexler, G. Kamp, and H. Sattmann, "In vivo optical coherence tomography," *Am. J. Ophthalmol.* **116**(1), 113–114 (1993).
4. C. A. Puliafito, M. R. Hee, C. P. Lin, E. Reichel, J. S. Schuman, J. S. Duker, J. A. Izatt, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, "Imaging of macular diseases with optical coherence tomography," *Ophthalmology* **102**(2), 217–229 (1995).
5. W. Drexler and J. G. Fujimoto, "State-of-the-art retinal optical coherence tomography," *Prog. Retin. Eye Res.* **27**(1), 45–88 (2008).
6. M. Wojtkowski, B. Kaluzny, and R. J. Zawadzki, "New directions in ophthalmic optical coherence tomography," *Optom. Vis. Sci.* **89**(5), 524–542 (2012).
7. B. Golubovic, B. E. Bouma, G. J. Tearney, and J. G. Fujimoto, "Optical frequency-domain reflectometry using rapid wavelength tuning of a Cr<sup>4+</sup>:forsterite laser," *Opt. Lett.* **22**(22), 1704–1706 (1997).
8. M. Choma, M. Sarunic, C. Yang, and J. Izatt, "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(18), 2183–2189 (2003).
9. W. Drexler, "Ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.* **9**(1), 47–74 (2004).
10. M. Wojtkowski, V. Srinivasan, T. Ko, J. Fujimoto, A. Kowalczyk, and J. Duker, "Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation," *Opt. Express* **12**(11), 2404–2422 (2004).
11. R. J. Zawadzki, S. M. Jones, S. S. Olivier, M. Zhao, B. A. Bower, J. A. Izatt, S. Choi, S. Laut, and J. S. Werner, "Adaptive-optics optical coherence tomography for high-resolution and high-speed 3D retinal in vivo imaging," *Opt. Express* **13**(21), 8532–8546 (2005).
12. Y. Zhang, J. Rha, R. Jonnal, and D. Miller, "Adaptive optics parallel spectral domain optical coherence tomography for imaging the living retina," *Opt. Express* **13**(12), 4792–4811 (2005).

13. K. Kurokawa, D. Tamada, S. Makita, and Y. Yasuno, "Adaptive optics retinal scanner for one-micrometer light source," *Opt. Express* **18**(2), 1406–1418 (2010).
14. B. Hermann, E. J. Fernández, A. Unterhuber, H. Sattmann, A. F. Fercher, W. Drexler, P. M. Prieto, and P. Artal, "Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **29**(18), 2142–2144 (2004).
15. J. F. de Boer, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **28**(21), 2067–2069 (2003).
16. R. Leitgeb, C. Hitzenberger, and A. Fercher, "Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**(8), 889–894 (2003).
17. B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, T. Klein, and R. Huber, "Dispersion, coherence and noise of Fourier domain mode locked lasers," *Opt. Express* **17**(12), 9947–9961 (2009).
18. B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, T. Klein, and R. Huber, "Direct measurement of the instantaneous linewidth of rapidly wavelength-swept lasers," *Opt. Lett.* **35**(22), 3733–3735 (2010).
19. R. Huber, M. Wojtkowski, K. Taira, J. Fujimoto, and K. Hsu, "Amplified, frequency swept lasers for frequency domain reflectometry and OCT imaging: design and scaling principles," *Opt. Express* **13**(9), 3513–3528 (2005).
20. D. C. Adler, W. Wieser, F. Trepanier, J. M. Schmitt, and R. A. Huber, "Extended coherence length Fourier domain mode locked lasers at 1310 nm," *Opt. Express* **19**(21), 20930–20939 (2011).
21. B. Potsaid, V. Jayaraman, J. G. Fujimoto, J. Jiang, P. J. S. Heim, and A. E. Cable, "MEMS tunable VCSEL light source for ultrahigh speed 60kHz - 1MHz axial scan rate and long range centimeter class OCT imaging," *Proc. SPIE* **8213**, 82130M, 82130M-8 (2012).
22. J. M. Schmitt, S. H. Xiang, and K. M. Yung, "Speckle in optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.* **4**(1), 95–105 (1999).
23. B. Považay, B. Hofer, C. Torti, B. Hermann, A. R. Tumlinson, M. Esmaelpour, C. A. Egan, A. C. Bird, and W. Drexler, "Impact of enhanced resolution, speed and penetration on three-dimensional retinal optical coherence tomography," *Opt. Express* **17**(5), 4134–4150 (2009).
24. B. Potsaid, I. Gorczynska, V. J. Srinivasan, Y. L. Chen, J. Jiang, A. Cable, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed spectral / Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second," *Opt. Express* **16**(19), 15149–15169 (2008).
25. L. An, P. Li, T. T. Shen, and R. Wang, "High speed spectral domain optical coherence tomography for retinal imaging at 500,000 A-lines per second," *Biomed. Opt. Express* **2**(10), 2770–2783 (2011).
26. R. Huber, M. Wojtkowski, K. Taira, J. G. Fujimoto, and K. Hsu, "Amplified, frequency swept lasers for frequency domain reflectometry and OCT imaging: design and scaling principles," *Opt. Express* **13**(9), 3513–3528 (2005).
27. W.-Y. Oh, B. J. Vakoc, M. Shishkov, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, ">400 kHz repetition rate wavelength-swept laser and application to high-speed optical frequency domain imaging," *Opt. Lett.* **35**(17), 2919–2921 (2010).
28. B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second," *Opt. Express* **18**(19), 20029–20048 (2010).
29. C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, W. Wieser, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source," *Opt. Express* **17**(21), 18794–18807 (2009).
30. C. M. Eigenwillig, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060 nm," *J. Biophotonics* **4**(7-8), 552–558 (2011).
31. T. Klein, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser," *Opt. Express* **19**(4), 3044–3062 (2011).
32. V. J. Srinivasan, D. C. Adler, Y. L. Chen, I. Gorczynska, R. Huber, J. S. Duker, J. S. Schuman, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**(11), 5103–5110 (2008).
33. W. Wieser, B. R. Biedermann, T. Klein, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second," *Opt. Express* **18**(14), 14685–14704 (2010).
34. T. Klein, W. Wieser, R. Andre, T. Pfeiffer, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-MHz FDML OCT: snapshot retinal imaging at 6.7 million axial-scans per second," *Proc. SPIE* **8213**, 82131E, 82131E-6 (2012).
35. R. Huber, M. Wojtkowski, and J. G. Fujimoto, "Fourier Domain Mode Locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography," *Opt. Express* **14**(8), 3225–3237 (2006).
36. A. Oldenburg, F. Touban, K. Suslick, A. Wei, and S. Boppart, "Magnetomotive contrast for in vivo optical coherence tomography," *Opt. Express* **13**(17), 6597–6614 (2005).
37. C. Blatter, T. Klein, B. Grajciar, T. Schmoll, W. Wieser, R. Andre, R. Huber, and R. A. Leitgeb, "Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography," *J. Biomed. Opt.* **17**(7), 070505 (2012).
38. E. Götzinger, M. Pircher, B. Baumann, T. Schmoll, H. Sattmann, R. A. Leitgeb, and C. K. Hitzenberger, "Speckle noise reduction in high speed polarization sensitive spectral domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **19**(15), 14568–14585 (2011).
39. B. F. Kennedy, T. R. Hillman, A. Curatolo, and D. D. Sampson, "Speckle reduction in optical coherence tomography by strain compounding," *Opt. Lett.* **35**(14), 2445–2447 (2010).

40. F. Spöler, S. Kray, P. Grychtol, B. Hermes, J. Bornemann, M. Först, and H. Kurz, "Simultaneous dual-band ultra-high resolution optical coherence tomography," *Opt. Express* **15**(17), 10832–10841 (2007).
41. Y. Pan and D. L. Farkas, "Noninvasive imaging of living human skin with dual-wavelength optical coherence tomography in two and three dimensions," *J. Biomed. Opt.* **3**(4), 446–455 (1998).
42. M. Pircher, E. Gotzinger, R. Leitgeb, A. F. Fercher, and C. K. Hitzenberger, "Speckle reduction in optical coherence tomography by frequency compounding," *J. Biomed. Opt.* **8**(3), 565–569 (2003).
43. G. van Soest, M. Villiger, E. Regar, G. J. Tearney, B. E. Bouma, and A. F. van der Steen, "Frequency domain multiplexing for speckle reduction in optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.* **17**(7), 076018 (2012).
44. J. M. Schmitt, "Array detection for speckle reduction in optical coherence microscopy," *Phys. Med. Biol.* **42**(7), 1427–1439 (1997).
45. A. E. Desjardins, B. J. Vakoc, W. Y. Oh, S. M. Motaghiannezam, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "Angle-resolved optical coherence tomography with sequential angular selectivity for speckle reduction," *Opt. Express* **15**(10), 6200–6209 (2007).
46. M. Hughes, M. Spring, and A. Podoleanu, "Speckle noise reduction in optical coherence tomography of paint layers," *Appl. Opt.* **49**(1), 99–107 (2010).
47. A. E. Desjardins, B. J. Vakoc, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "Speckle Reduction in OCT using Massively-Parallel Detection and Frequency-Domain Ranging," *Opt. Express* **14**(11), 4736–4745 (2006).
48. Y. Watanabe, H. Hasegawa, and S. Maeno, "Angular high-speed massively parallel detection spectral-domain optical coherence tomography for speckle reduction," *J. Biomed. Opt.* **16**(6), 060504 (2011).
49. N. Iftimia, B. E. Bouma, and G. J. Tearney, "Speckle reduction in optical coherence tomography by 'path length encoded' angular compounding," *J. Biomed. Opt.* **8**(2), 260–263 (2003).
50. H. Wang and A. M. Rollins, "Speckle reduction in optical coherence tomography using angular compounding by B-scan Doppler-shift encoding," *J. Biomed. Opt.* **14**(3), 030512 (2009).
51. A. Wax, C. Yang, and J. A. Izatt, "Fourier-domain low-coherence interferometry for light-scattering spectroscopy," *Opt. Lett.* **28**(14), 1230–1232 (2003).
52. N. V. Iftimia, D. X. Hammer, R. D. Ferguson, M. Mujat, D. Vu, and A. A. Ferrante, "Dual-beam Fourier domain optical Doppler tomography of zebrafish," *Opt. Express* **16**(18), 13624–13636 (2008).
53. R. M. Werkmeister, N. Dragostinoff, M. Pircher, E. Götzinger, C. K. Hitzenberger, R. A. Leitgeb, and L. Schmetterer, "Bidirectional Doppler Fourier-domain optical coherence tomography for measurement of absolute flow velocities in human retinal vessels," *Opt. Lett.* **33**(24), 2967–2969 (2008).
54. Y.-C. Ahn, W. Jung, and Z. Chen, "Quantification of a three-dimensional velocity vector using spectral-domain Doppler optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **32**(11), 1587–1589 (2007).
55. T. R. Hillman, A. Curatolo, B. F. Kennedy, and D. D. Sampson, "Detection of multiple scattering in optical coherence tomography by speckle correlation of angle-dependent B-scans," *Opt. Lett.* **35**(12), 1998–2000 (2010).
56. Y. Chen, D. L. Burnes, M. de Bruin, M. Mujat, and J. F. de Boer, "Three-dimensional pointwise comparison of human retinal optical property at 845 and 1060 nm using optical frequency domain imaging," *J. Biomed. Opt.* **14**(2), 024016 (2009).
57. R. Huber, D. C. Adler, V. J. Srinivasan, and J. G. Fujimoto, "Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultra-high-speed optical coherence tomography of the human retina at 236,000 axial scans per second," *Opt. Lett.* **32**(14), 2049–2051 (2007).
58. M. Szkulmowski, I. Gorczynska, D. Szlag, M. Sylwestrzak, A. Kowalczyk, and M. Wojtkowski, "Efficient reduction of speckle noise in optical coherence tomography," *Opt. Express* **20**(2), 1337–1359 (2012).
59. B. J. Lujan, A. Roorda, R. W. Knighton, and J. Carroll, "Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**(3), 1486–1492 (2011).
60. W. Gao, B. Cense, Y. Zhang, R. S. Jonnal, and D. T. Miller, "Measuring retinal contributions to the optical Stiles-Crawford effect with optical coherence tomography," *Opt. Express* **16**(9), 6486–6501 (2008).

## 1. Introduction

Optical coherence tomography (OCT) is an interferometric imaging technique [1], which allows for cross-sectional imaging of a large variety of samples. OCT has applications, ranging from biomedical imaging to material studies, but today the most important application of OCT lies in ophthalmology. Since the first demonstration of its powerful diagnostic capabilities [2–4], OCT has rapidly become a standard ophthalmic imaging modality. Current research in retinal OCT technology focuses mainly on three aspects [5,6]: 1) Improved image quality, 2) high-speed imaging and 3) functional imaging. Progress has been made in each of the fields individually, but it should be noted that there is a close link between all of these aspects. In short, high-speed OCT enables novel approaches for image improvement and functional imaging. Unfortunately, too high speeds may in turn degrade image quality due to shorter exposure time. In the following, we will briefly discuss each of these three aspects in order to clarify their relevance and mutual dependence. Subsequently, we will present joint-aperture OCT (JA-OCT), a new approach which benefits all three aspects simultaneously.



**Image quality** is usually assessed by standard OCT system metrics, such as axial and transverse resolution, sensitivity and coherence decay, the latter of which is also known as sensitivity roll-off [7,8]. Each of these metrics can be optimized individually: Axial resolution on the order of a few microns has been achieved with ultra-high resolution OCT (UH-OCT) systems using broadband light sources [9,10]. Due to aberrations induced by the human eye, increased resolution in the transverse direction needs to rely on adaptive-optics OCT (AO-OCT) [11–14]. Another important metric is system sensitivity, which is defined as the minimum detectable fraction of back reflected light. There exists a fundamental physical limit to sensitivity, i.e. the shot noise limit, which can be reached in well designed OCT systems. Shot noise limited sensitivity increases linearly with power incident on the sample, and is inversely proportional to imaging speed. Thus, a 10x faster system will in general have a 10 dB lower sensitivity. However, it should also be pointed out that sensitivity is usually measured with the specular reflection from a mirror. Sensitivity values do therefore not reflect the collection efficiency of the back reflection from a sample, which in general is not a specular reflex, but rather has a wider angular distribution. We will show later how JA-OCT exploits this fact to increase collection efficiency at constant sensitivity. The introduction of Fourier domain OCT systems (FD-OCT) boosted sensitivity by several orders of magnitude compared to previous time-domain approaches [8,15,16]. FD-OCT can be further divided into spectrometer based OCT (SD-OCT) and swept-source OCT (SS-OCT). The main drawback of all FD-OCT techniques compared to TD-OCT is the limited imaging range, which is given by spectrometer resolution in SD-OCT and the instantaneous source linewidth or maximum electronic AD-conversion rate in SS-OCT [17–19]. It turned out that imaging range of SS-OCT can be far superior to SD-OCT, with the best available sources having imaging ranges of tens of millimeters [20,21]. In addition to those standard metrics, perceived image quality is strongly influenced by speckle noise. Speckle noise is inherent to all coherent imaging techniques, and results in a 100% noise-like modulation of the image [22]. One simple approach of speckle noise reduction exploits the speed of FD-OCT by averaging of multiple frames. Unfortunately, effective imaging speed is decreased drastically by frame averaging. For instance, consider a relatively fast FD-OCT system running at 100 kHz axial scan rate. Averaging of 20x frames reduces effective speed to 5 kHz, as slow as TD-OCT systems, which is not fast enough for the acquisition of larger 3D OCT data sets in-vivo. Finally, image quality may also be degraded by OCT signals from outside the sample, for instance by reflections from the sample arm imaging system. These parasitic signals may obscure the actual OCT signal from the sample, and cannot always be avoided in standard OCT systems.

Image quality and **speed** are closely interlinked by both sensitivity and averaging based speckle noise reduction, while resolution and roll-off are in principle speed-independent in FD-OCT. High speed is desirable for in-vivo imaging, since involuntary patient motion usually restricts image acquisition time to a few seconds [23]. Hence, faster systems can acquire much more data than slower systems in this restricted time. Historically, there were two large leaps towards higher speed OCT systems. First, SD-OCT pushed speed to several tens of kHz, which enabled high quality video-rate OCT [10]. Current commercial ophthalmic devices are based on SD technology and achieve axial scan rates of up to 50 kHz. The fastest experimental SD-OCT systems today are capable of imaging speeds of several hundreds of kHz [24,25]. The second leap towards higher speed occurred with the introduction of fast SS-OCT systems. In SS-OCT, axial scan rates are given by the repetition rate of the wavelength swept laser. With standard short cavity lasers, speed is limited by the buildup time for lasing at each wavelength [26], and the highest achievable speeds are a few hundred kHz [27,28]. One solution for increased speed are filtered amplified spontaneous emission (ASE) sources [29], which have also been used for retinal imaging at up to 340 kHz axial scan rate [30]. The introduction of even higher speeds is highly desirable for a variety of reasons, including densely sampled imaging of the retina over very large fields of view [31,32]. Axial scan rates in the multi-MHz range have been demonstrated with Fourier domain mode-locked (FDML)

lasers [31,33,34]. FDML overcomes the speed limit of conventional tunable lasers by synchronization of cavity round trip time and wavelength filter tuning rate [35], which is strongly dependent on cavity dispersion [17,20].

**Functional imaging** increases the diagnostic capabilities of OCT by providing complimentary contrast. The various functional OCT approaches can be classified according to the specific contrast mechanism that is used. Interestingly, in many functional techniques contrast is formed by analysis of the speckle pattern or phase of the OCT signal, both of which are involuntarily altered by sample or system movement. Therefore, many functional OCT techniques profit from very high imaging speeds, since the resulting short acquisition times “freeze” the contrast-degrading motion of the sample. Examples for speckle-sensitive techniques are magnetomotive OCT for molecular contrast [36], and speckle variance OCT for blood flow visualization [37]. Moreover, functional imaging techniques do usually slow down the acquisition process, since many times multiple scans have to be acquired at the same position to evaluate the changing speckle or phase pattern. In order to cover the same sample areas as standard systems, much higher speeds are therefore necessary [37]. Additionally, averaging of multiple scans can improve image quality considerably, for example in polarization sensitive OCT [38]. This is equivalent to standard OCT frame averaging, and again, high speed systems facilitate averaging but do decrease sensitivity due to their smaller exposure time per axial scan.

In summary, image quality, speed and functional imaging are intrinsically connected. Specifically, high speed is crucial for phase sensitive and speckle variance techniques. Despite its usefulness for functional imaging, the speckle pattern itself is usually perceived as detrimental to image quality. Hence frame averaging is commonly used in commercial OCT systems to reduce speckle noise, but this method reduces effective imaging speed drastically, compromising the ability to acquire data sets over larger volumes. However, highest speeds on the order of MHz may seem too fast for practical application, considering that obtainable sensitivity is limited by maximum permissible exposure. Additionally, usual hardware-based speckle reduction techniques are not compatible with high-speed and/or in-vivo imaging, as we will discuss in the next section.

Thus, the challenge is to construct an OCT system that does not compromise speed for speckle reduction and intrinsic functional OCT capabilities. Here we present joint-aperture OCT (JA-OCT), an angle-resolved OCT technique operating at 1.68 MHz axial scan rate. Contrary to other angle-resolved OCT techniques, JA-OCT is compatible with high-speed in-vivo retinal OCT and increases, at the same time, the collection efficiency of the system. In addition to higher collection efficiency, JA-OCT further improves image quality by parasitic signal suppression and speckle reduction through parallel angular compounding. JA-OCT also offers new possibilities for functional imaging such as angle-resolved Doppler OCT.

## **2. Theory: Hardware speckle reduction, collection efficiency and JA-OCT**

In this section, we describe JA-OCT and discuss how it relates to other speckle reduction techniques as well as to OCT systems with large numerical aperture (NA), e.g. adaptive optics OCT (AO-OCT). For this purpose, we will briefly discuss speckle formation and hardware based speckle reduction techniques. Subsequently, the concept of JA-OCT will be presented. Finally, the increased collection efficiency and parasitic signal suppression of JA-OCT will be discussed.

### *2.1. Hardware based speckle reduction techniques and JA-OCT*

One advantage of JA-OCT is the ability of speckle reduction at the system’s full speed. Speckle may impede the correct interpretation of structural features in OCT. There are two different strategies to reduce speckle noise: software and hardware based techniques [22]. Software based techniques take the speckled OCT image as input, and process the image in a way that gives it a smoother appearance. The prototype software speckle reduction technique



is downsampling, i.e. local averaging of adjacent pixels. This already illustrates the main issue software based techniques: Since no additional information about the sample can be obtained after image acquisition, the resolution of the resulting despeckled image is usually degraded and the image appears less crisp.

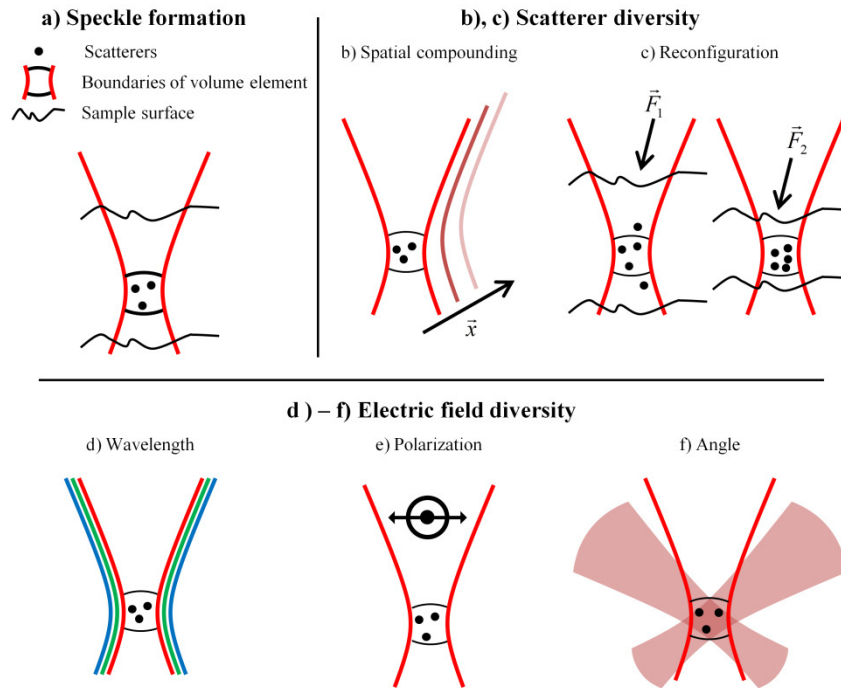


Fig. 1. a) Speckle is formed by superposition of the electric fields from scatterers in each resolvable volume element. b)-f) Speckle reduction: b) In spatial techniques, speckle patterns from different locations are compounded, yielding speckle reduction at the cost of reduced (transverse) resolution. c) Scatterer diversity may also be achieved by induced motion of the scatterers. d) Wavelength diversity employs incoherent compounding of the speckle pattern formed at different wavelengths. e) Polarization diversity can also achieve speckle reduction. f) Since the speckle pattern looks different from every angle, speckle can be reduced by angular compounding. JA-OCT uses this angle-anisotropy to combine active illumination with passive probe channels.

Hardware based techniques, on the other hand, do obtain additional information about the sample in order to reduce speckle noise. The key to hardware based techniques is speckle pattern diversity, i.e. the combination of images showing different speckle patterns. Note that speckle reduction is an incoherent process, in which only the intensity of the OCT image is used. Figure 1a illustrates the speckle formation process. In OCT, a resolvable volume element is limited by the transverse beam width and the axial resolution. While the axial resolution remains constant, the beam width and thus the size of the volume element varies with sample position. Speckle is formed because OCT cannot resolve scattering sub-structures (“scatterers”) within each resolvable volume element. In a simplified model, consider  $M$  scatterers in a volume element. The total reflected field  $E_{out}$  is the coherent superposition of the individual scattered fields from each of these  $M$  scatterers. Thus the amplitude of  $E_{out}$  varies between 0 and a maximum value depending on the relative phase of each of the scattered fields. The key to hardware based speckle reduction is the variation of the relative phases of the scattered fields, since different phases will result in different speckle patterns.

In general, the phase of the scattered field depends on both the microscopic configuration of the scatterers, the incoming electric field and the direction of the outgoing field. Speckle

pattern diversity can thus be obtained by diversity in scatterer configuration as well as by diversity in electric field. There are five main speckle reduction techniques (Figs. 1b-1f):

- a) *Spatial compounding*: Voxels from different locations in the sample are averaged to reduce speckle noise at the cost of resolution. Examples include B-frame averaging and isotropic averaging [31].
- b) *Scatterer reconfiguration*: Instead of changing the scan location, the phase from each scatterer in the resolvable volume can also be varied by reconfiguration of the scatters, for instance by translation, rotation or chemically induced changes. Examples of scatterer reconfiguration include magnetomotive OCT [36] and strain compounding [39]. Like spatial compounding, scatterer reconfiguration methods always need at least two successive scans at the same location, i.e. at least one scan for each scatterer configuration.
- c) *Wavelength diversity*, usually called frequency compounding. Speckle reduction is achieved by averaging of images obtained with different wavebands. Separation into different wavebands is either performed in hardware with separate detection channels [40–42], or in software by numerical separation [43]. Both methods have the drawback of limited number of uncorrelated speckle patterns: With parallel detection, the number of wavebands is usually limited to two, since complexity in optical design, detection and source(s) increases rapidly [42]. Moreover, usually only a few distinct wavebands offer a good balance of scattering and absorption, such as the 850nm and 1060nm wavebands used for retinal imaging. Additional wavebands in regions of low penetration or signal would only offer minor improvement. In numerical separation methods, axial resolution decreases rapidly with number of wavelength sub-bands, such that these methods are sometimes only applied to aid segmentation, and not for general image display [43].
- d) *Polarization diversity*: Using polarization-resolved methods speckle reduction is achieved by compounding signals from different polarization channels. This technique is not commonly used as the amount of speckle reduction is limited.
- e) *Angle diversity*: Angle diversity relies on both the angular dependence of the scattering amplitude and phase, and the angular variation of the optical path lengths from the different scatterers at the point of interference. Using angular compounding, high-quality speckle reduction has been demonstrated, starting with the work of J. Schmitt [22,44]. Angle resolved methods can be divided into sequential and parallel approaches. In sequential approaches, the incident angle is varied step by step [45,46], which makes these approaches unsuitable for in-vivo imaging of unsteady samples, for instance the human eye. In parallel approaches, the sample is usually illuminated with a single high NA beam, and angle is encoded in a specific domain. Examples include spatial encoding and array detection [44,47,48], path-length encoding [49] and Doppler frequency shift encoding [50]. Most encoding domains degrade the OCT signal: Array approaches are prone to poor sensitivity due to detector noise, cross-talk and/or lower spectral resolution, whereas path length encoding suffers from sensitivity roll-off and decreased imaging range.

Note that all scatterer diversity techniques are prone to degradation of structural information: In spatial diversity, resolution is degraded, whereas scatterer reconfiguration directly changes the structure of the sample. Regarding the electric field diversity techniques, wavelength and polarization diversity techniques usually suffer from the small achievable number of different speckle patterns, which is limited by practical reasons. So, angular diversity seems to be the only hardware based technique which does not degrade structural information, and provides a possibly very large number of uncorrelated speckle patterns.

## 2.2. Implementation of angle-resolved detection by joint aperture OCT

JA-OCT is a parallel angle-resolved technique, which is specifically tailored to ultrahigh-speed OCT systems. JA-OCT combines illumination from a standard active OCT channel with passive detection on a multitude of additional passive channels (Fig. 2). The active channel is equivalent to the single channel in a standard OCT system. In contrast, no light is incident on the sample from the passive channels, which only collect light that is backscattered under an angle with respect to the beam from the active channel. This multiplexed approach combines the advantages of angle-resolved detection without sacrificing imaging speed. Moreover, the collection efficiency and thus the effective sensitivity of the OCT system are increased, and the quality of the OCT signal from the active beam is not compromised. Both aspects are very important for ultrahigh-speed OCT systems, which already suffer from relatively low signal levels due to lower exposure time.

JA-OCT has advantages over other angle-resolved methods. In setups using multiple active beams, which are incident on the same sample position under different angles it is difficult to assess exact beam alignment: Due to active illumination for every channel, an OCT signal is detected for all channels even with bad alignment. In contrast, in JA-OCT an OCT signal can only be detected if the passive channels are perfectly aligned. In other parallel approaches, the numerical aperture (NA) is the same for illumination and detection, which is often a direct consequence of the underlying free-space interferometer layout [44,47,48]. Thus, the confocal gate is either not present at all [44,47,48], which leads to signal-degrading cross-talk, or the confocal gate is the same for all angles [49,50], such that the scattering direction is not unambiguously defined. Moreover, a multitude of additional information is available with JA-OCT:

- Measurement of the angular dependence of scattering, which may be useful for automatic tissue identification [51]. Note that this information is different to information from previously presented angle-resolved techniques, in which only light backscattered within the NA of the incoming beam(s) can be detected.
- Suppression of the specular reflex and of parasitic reflections from sample arm optics. By definition, the specular reflex can only be present in one of the multiple channels in JA-OCT. Therefore, parasitic reflections from the sample arm optics only affect one channel, which is usually the active channel.

Finally, JA-OCT shares, in principle, all the benefits of other angle-resolved techniques:

- Estimation of the true three-dimensional velocity vector in Doppler OCT [52–54].
- Detection of multiple-scattering by speckle correlation of scans acquired from multiple angles [55].

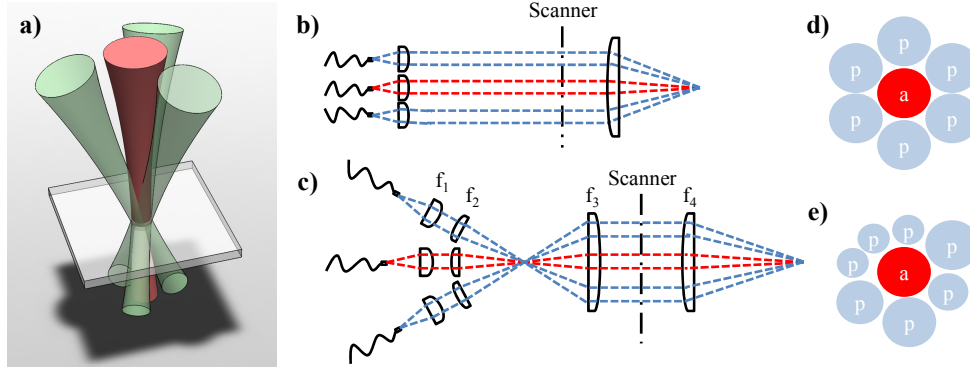


Fig. 2. In joint aperture OCT (JA-OCT), the sample is illuminated by one active beam and additionally probed by passive beams. a) Rendering of a symmetric JA-OCT geometry with active center beam and three probe beams. b,c) Schematic sample arm configurations for JA-OCT. An intermediate focus may allow for more flexible beam alignment, since the lenses may have a larger distance between each other. d) If all beams have the same size, dense packing allows for a maximum of 6 probe beams surrounding the active beam. e) However, JA-OCT is neither restricted to a symmetric configuration nor to beams of the same size. a: active (illuminating) beam; p: passive (probe-only) beam.

### 2.3. Increased collection efficiency and sensitivity of JA-OCT

In this section, we discuss the increased collection efficiency of JA-OCT, and present an intensity threshold for increased sensitivity with the additional passive channels. In addition to the information gained from multi-angle detection, JA-OCT increases the collection efficiency of the detection system due to the collection of additional photons by the passive channels. In contrast, approaches with multiple active beams incident on the same sample location do not increase collection efficiency [52–54]. This is a main drawback in connection with high speed OCT, since maximum permissible exposure needs to be divided between all active channels, which may lead to lower than acceptable sensitivities on each of these channels. For instance, in retinal imaging sensitivity should not be much below 90 dB, given a total retinal reflectivity of  $\sim 60$  dB and typical dynamic range of  $\sim 25$  dB [56]. In retinal imaging, this limit is reached at speeds of more than 1 MHz, as used in our system.

It may be argued that collection efficiency of JA-OCT cannot be higher than the one of a system with equivalent NA. However, one needs to take into account that aberrations of the imaging system affect each of the channels separately, and that the single channels have a relatively low NA. This means that the beams of each channel pass only a small fraction of the total aperture of the optical system. Hence, the effect of aberration can be reduced by adjusting the relative orientation of each passive beam individually (Fig. 3). JA-OCT thus gives control over the compound return in a manner similar to AO-OCT, where the wavefront is also adjusted locally in order to correct for aberrations, increasing collection efficiency. However, JA-OCT is easier to implement, since only the active beam illuminates the sample. Thus, constructive interference of the incoming wavefront as in AO-OCT is not necessary. Hence only the relative orientation of the wavefronts and not their relative phases need to be corrected in JA-OCT. The absence of the constructive interference condition is closely related to the connection between incoherent and coherent angle compounding in AO-OCT and JA-OCT.

Compared to smaller apertures, transverse resolution is higher in systems with large NA / AO-OCT, corresponding to a smaller speckle size. The reduced speckle size is due to the *coherent* interference of a large number of angular components of the incoming wavefront. Albeit speckle size is smaller, modulation depth of the speckle pattern is not changed. In JA-OCT, the angular components are detected separately and added *incoherently*, leading to a reduction of speckle noise.

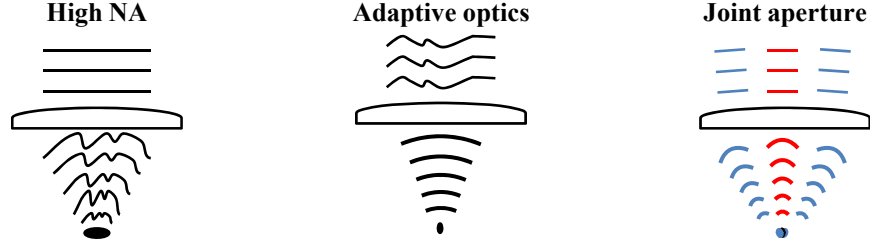


Fig. 3. Comparison of standard high numerical aperture (NA), adaptive optics (AO) and joint aperture (JA) confocal imaging. In each case, the figure shows the incoming wavefront, a focusing lens, and the converging wavefront to one sample location. In high NA imaging, lens aberrations induce more and more wavefront distortion as NA is increased. Thus, the imaging system reaches maximum collection efficiency at an NA value that is given by the specific imaging system. With adaptive optics, the incoming wavefront is predistorted in order to compensate for aberrations, enabling the use of very large NAs. JA imaging is conceptually similar to AO imaging, since each beam can easily be tilted individually in order to correct for aberrations. Note that, contrary to high-NA and AO methods, the relative phase across the NA does not need to be actively controlled, since it is already set by the active (illuminating) beam.

Note that resolution can be sacrificed for reduced speckle-noise in AO-OCT images, for instance by transverse downsampling. However, this downsampling step reduces effective imaging speed by the chosen downsampling factor, whereas the full imaging speed is always maintained in JA-OCT.

#### 2.4. Signal increase by $n$ -channel passive JA-detection

JA-OCT relies on the fact that reflection is in general diffuse, and not only specular. The exact angular characteristics of back reflection depend on the sample type. For JA-OCT, it is important that sufficient power is collected by the passive channels such that speckle reduction is effective and sensitivity is increased. This imposes a threshold on the relative fraction  $\alpha$  of power collected by the passive channels. By adding the signal of  $N$  channels, the amplitudes add up linearly, whereas the standard deviation of noise increases with the square root of  $N$ . Hence, signal-to-noise ratio  $SNR_N$  (peak to standard deviation) of the averaged signal increases compared to single channel  $SNR$  if

$$\frac{SNR_N}{SNR} = \frac{\sum_{i=1}^N \alpha_i}{\sqrt{N}} \stackrel{\alpha_i = const.}{=} \frac{1 + \alpha(N-1)}{\sqrt{N}} > 1, \quad (1)$$

where  $N$  is the total number of channels including one active channel, and  $\alpha_i$  is the ratio of power in passive channel with index  $i$  to the power in the active channel with index 1 (i.e.  $\alpha_1 = 1$  by definition). Assuming for simplicity that  $\alpha$  is equal for all passive channels, we get

$$\alpha > \frac{\sqrt{N}-1}{N-1} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} \frac{1}{\sqrt{N}}. \quad (2)$$

As expected, the necessary relative power collected by the passive channels decreases with the square root of the number of channels for large  $N$ . For small  $N$ , the threshold  $\alpha$  is slightly larger. For instance,  $N = 4$ , as in our case, implies  $\alpha > 0.58$ , i.e. the signal of the passive channels should not be weaker than  $-2.4$  dB of the active channel signal. Note that this discussion is valid not only for JA-OCT, but for all OCT modalities in which incoherent (image magnitude) averaging of frames with unequal signal strength is performed.

### 3. Methods

#### 3.1. Experimental setup

Figure 4 shows the interferometer layout of the four channel JA-OCT system. We used a 1050nm FDML laser [31,57], running at a fundamental frequency of 419 kHz, which was increased to 1.68 MHz in an external 4x buffering stage. After the buffer stage, a booster amplifier cleaned up the polarization state and passively shaped the buffered sweeps to a roughly Gauss-like shape. With a total sweeping range of  $\sim 70$ nm, we measured an axial resolution of  $\sim 14$   $\mu$ m in air. We chose a Michelson interferometer layout for the active channel, and a Mach-Zehnder configuration for the passive channels, such that reference arm power is provided to the passive channels, while only the active channel illuminates the sample. The main building block for all channels is a symmetric combination of standard fiber couplers (AC-Photonics) for spectrally flat response [31]. Note that the use of special and  $\sim 10$ x more expensive spectrally flat couplers may render the insertion of the additional couplers obsolete for the passive channels, increasing sensitivity by another  $\sim 3$  dB. For the passive arms, N-BK7 right angle prisms were used as retroreflectors, tilted by a few degrees in order to suppress fiber-coupling of residual reflections. An equal amount of glass was inserted into the reference arm of the active channel, compensating sample-arm dispersion. For each channel, we used an AC-coupled, differential photoreceiver with 1 GHz analog bandwidth (Wieserlabs WL-BPD1GA) in combination with a low-pass filter (Mini-Circuits BLP-450 + ). 150  $\mu$ W to 200  $\mu$ W optical power from the reference arm was incident on each of the two photoreceiver inputs, and 1.7 mW was incident on the sample. For the active channel, we measured a sensitivity of 90 dB, which is only 0.5 dB below the shot noise limit, considering 50% measured backcoupling efficiency and 3 dB additional interferometer loss. The relatively low backcoupling efficiency is partly due to losses in the multi-channel sample arm, as will be discussed later.

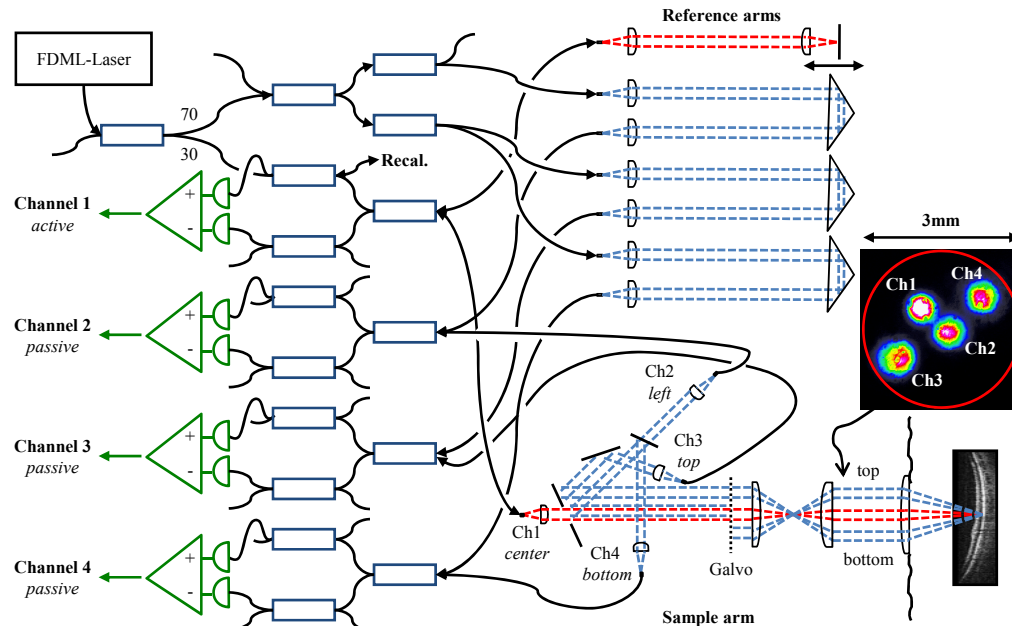


Fig. 4. JA-OCT interferometer layout. Square boxes represent 3dB fiber couplers, unless the coupling ratio is indicated individually. Fiber based polarization controllers are present in each sample and reference arm (not shown). Note that the direction of view in the sample arm is switched from top view to side view at the galvanometer mirrors in order to better visualize the beam geometry. Inset: Beam profile in front of the eye, with light coupled to all channels. All beams are located in a circular aperture (red) of 3mm diameter.

Analog-to-digital conversion of all channels was performed with a single 8bit, 4 channel PCIe digitizer card at 4 x 1.5GS/s (Signatec PX1500-4). The digitized data was stored on the digitizer card memory (2 GB size), and transferred to the host PC memory after data acquisition. In principle, the free-space sample arm configuration corresponds to the one shown in Fig. 2b). All beams are collimated with aspheric lenses of 7.5 mm focal length (Thorlabs A375-C). Measured beam diameters are 1.3 mm (86.5% power). The passive beams are located on top, side and bottom of the active beam for beams 2-4, respectively. The active and passive beams are combined on a custom mirror with a central, circular aperture of 1.9 mm diameter. The beam from channel 1 is slightly focused through this aperture, losing 5% power. For alignment, light was coupled into the passive channels, and channels 3 and 4 are inserted next to the channel 2 beam with the help of D-shaped mirrors (Thorlabs PFD10-03-P01), losing ~10% power. After passing the mirror edges, slight diffraction patterns can be observed on all beam profiles (Fig. 4 inset). Back-coupling efficiency is not strongly affected by diffraction, as measured for channel 1. In addition to the 5% loss at the circular aperture, ~15% power are lost at the galvanometer mirrors, the lenses and the folding mirror, leading to a free-space to fiber coupling efficiency of ~62%.

After the circular mirror, the distance from the center of channel 3 to the center of channel 4 is ~3.8 mm, and all beams pass the galvanometer scanner aperture of ~6 mm. The relay telescope further decreases this distance by about a factor of two, such that all beams are located inside a circular aperture of less than about 3 mm diameter, suitable for imaging of the non-mydiatic human eye (see Fig. 4 inset). The diameter of the illuminating beam is about 0.6 mm directly in front of the eye. For transverse beam scanning, standard galvanometer scanners (Cambridge Technologies 6215H) were used. On the fast axis, the scanners followed a linear ramp with a duty cycle of 70%, in order to provide sufficient fly-back time, during which no data was recorded.

### 3.2. Data processing

Standard OCT data processing was applied to each channel separately. First, a fringe trace is recorded for the active channel only with the help of an additional recalibration arm, and the time to wavenumber (k-space) mapping for each buffered sweep of the FDML laser is calculated. Second, data is sinc-interpolated by zero padding using Fourier transforms. Then, time to k-space resampling is applied to every channel with the time to k-space mappings from the active channel. Finally, numerical dispersion compensation is applied to each channel individually [58], and the fringe signals are Fourier transformed. For image display,  $20 \cdot \log$  of the magnitude of the Fourier transform is taken. Values below a low cut level are set to black, and values higher than the high cut level are displayed as white, with grey values corresponding to intermediate values. The cut levels were set automatically: The low cut level was set to the mean of the noise floor, and the high cut level was 25 dB larger than the low cut level. The automatic cut-level determination facilitates inter-channel comparability despite slightly varying reference arm powers. Finally, images were gamma-adjusted for better screen-visualization. Averaging and compounding were performed after logarithmization.

## 4. In-vivo retinal imaging

### 4.1. Imaging results and averaging

Figure 5 and Fig. 6 show in vivo imaging examples of the human retina with the JA-OCT setup. For all OCT measurements, we acquired 2112x258 axial scans for each channel in a total time of 0.46 s, including galvanometer scanner dead time. Before data acquisition, the directions of all passive beams were adjusted online for maximum signal. Movement of the sample necessitates re-adjustment of all channels.



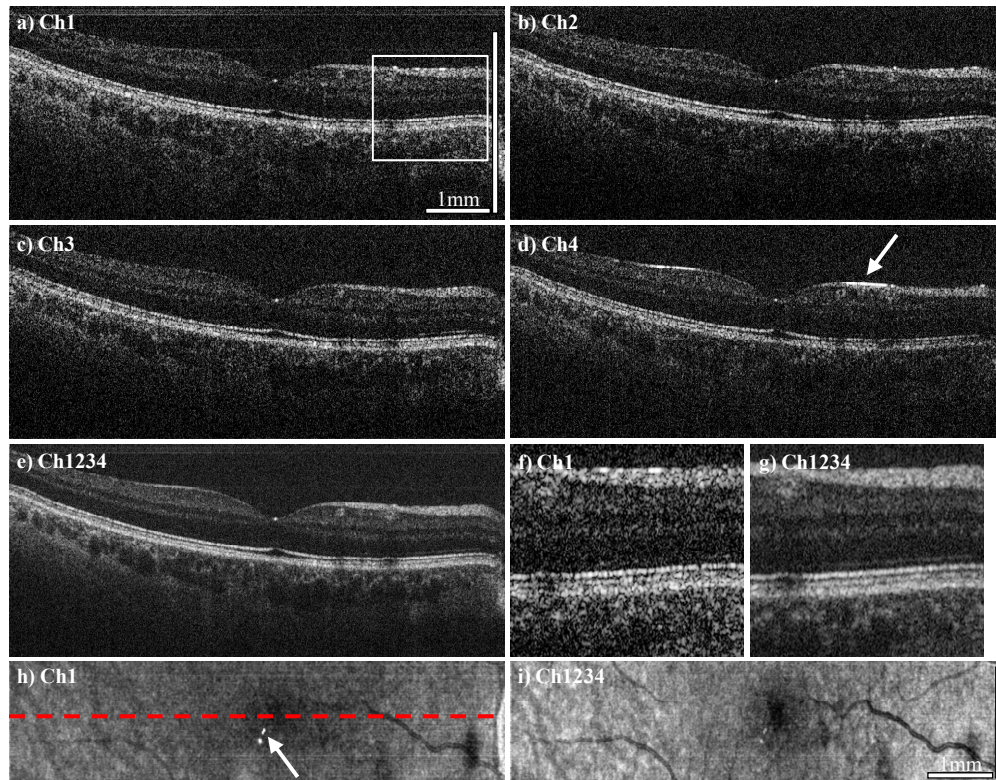


Fig. 5. a-d) OCT B-frame tomograms from channel 1 to 4, consisting of 2112 axial scans, acquired at 1.68 MHz axial scan rate. e) Compounded tomogram (average of all channels), exhibiting improved image quality. f,g) Zoomed region of interest (ROI) of channel 1 and the compound tomogram, at the position indicated by the white box in a). Speckle reduction in the compounded image is clearly visible. Also note the increased visibility of the retinal layers, for instance of the external limiting membrane (ELM). Reflection from the ELM seems to be angle-dependent, with most of the signal in this region stemming from channel 3. h,i) En-face views of the complete data set (256 frames), indicating the position of the B-frames with the dashed red line. JA-OCT clearly reduces the impact of both specular reflections from the sample (see arrow in Ch4) and of parasitic reflections, which originate from the sample arm lenses (see arrow in the en-face view of Ch1). Scale bar length is 1mm in tissue (assuming  $n = 1.33$ ,  $0.288 \text{ mm/degree scan angle}$ ).

The acquired data set shows all benefits of JA-OCT: 1) Speckle reduction, 2) increased collection efficiency, 3) reduction of specular and parasitic reflections. Figures 5a-5d show B-frames from all channels. Variation between the individual speckle patterns is clearly visible. Hence, the compound image (Fig. 5e) has a much smoother appearance. Better visualization of retinal layers (Figs. 5f, 5g) is not only due to speckle reduction, but also due to higher signal-to-noise ratio (SNR) of the compound image compared to the single images. The increased SNR is due to increased collection efficiency of JA-OCT. We assessed the increased collection efficiency by analyzing the energy content of the images from each frame. For this purpose, we computed the average intensity of all pixels in the logarithmic intensity images that were at least 8dB above the mean noise value. For channels two, three and four, the average intensity was 1.4 dB, 1.3 dB and 2.1 dB below the average intensity of channel 1, respectively. See section 4.2. for further discussion on SNR increase. Visualization of retinal structure also benefits from angular compounding, because some layers show angular dependence of scattering. For instance, the strongest signal from the external limiting membrane in the zoomed region of interest (ROI) is found in channel 3. Since specular reflection is by definition strongly angle dependent, a specular reflex will in general only be



visible in one channel, as can be seen in Fig. 5d. Hence, specular reflections are not visible in the compounded tomogram, except for the central fovea. At this location, all channels show a specular reflex due to the strongly varying curvature of the retina. A closer inspection shows that these specular reflections are not exactly at the same position, but slightly offset from each other. The en-face visualization of the entire data set reveals the reduction of parasitic reflections in the compound image. Moreover, the increased SNR leads to far better visibility of the retinal structure. For further speckle reduction, JA-OCT can be readily combined with standard frame averaging. Here, we averaged adjacent frames from the 3D data set three to 24 times. As can be seen in Fig. 6, the compound images always show much less speckle noise than the averaged frames from a single channel. Due to the very high speed of our MHz-OCT system, no alignment of the adjacent frames was necessary.

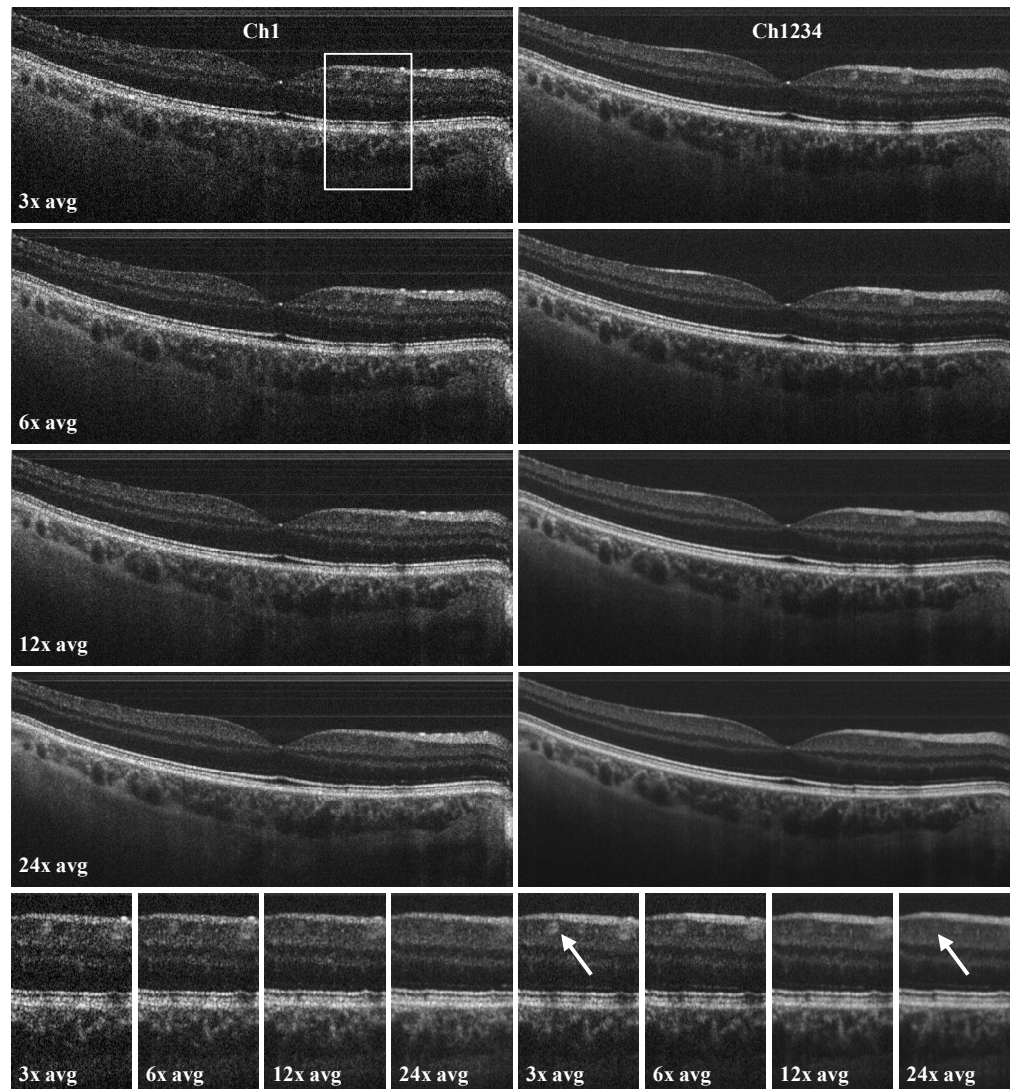


Fig. 6. Averaging of adjacent frames in standard single-channel OCT (left) and JA-OCT (right), at the same location as in Fig. 5. Image quality of the compounded JA-OCT images is always superior to single-channel imaging. Bottom: In the enlarged image sections, it can be clearly seen that averaging of frames spanning less than 100  $\mu\text{m}$  distance already blurs out important image detail, such as the blood vessel indicated by the arrow.

Moreover, it can be seen that the original speckle pattern remains fairly stable even for large number of averaged frames. In fact, image blur due to transverse structural decorrelation may occur in some regions of the OCT scan before the speckle pattern becomes completely decorrelated in other parts of the OCT scan. For instance, a blood vessel to the right to the fovea is clearly visible in the 3x – 6x averaged frames, but barely visible in the 24x averaged frame. This is due to the fact that the orientation of this blood vessel is almost perpendicular to the orientation of the averaging direction, as can be seen in the en-face view in Fig. 5i. In contrast, other regions in the image are still affected by speckle noise, and angle-compounding still produces a smoother appearance even for high number of averaged frames. Note that spacing between two B-frames is only about 4.3  $\mu\text{m}$ , such that total distance between frames is less than 100  $\mu\text{m}$  even for 24x averaging, which is less than an optimum distance of 110  $\mu\text{m}$  as reported by Szkulmowski et. al. [58]. Hence information about structures orientated perpendicularly to the scan direction is already lost before optimum frame separation for speckle contrast is reached. In contrast, JA-OCT already produces high quality, speckle reduced images with only moderate averaging at 1.68 MHz axial scan rate, leading to very high effective imaging speeds of hundreds of kHz for high quality, speckle-reduced images.

#### 4.2. Signal to noise ratio

Speckle noise reduction can be quantified by the signal-to-noise ratio (SNR) of the image, which is defined as  $SNR = \langle I \rangle / \sigma$ , where  $\langle I \rangle$  and  $\sigma$  are the mean and standard deviation of the power level [22]. For SNR analysis, we first computed the square of the linear FFT magnitude. Second, the noise level was normalized for all channels to account for varying reference arm power and detector responsivity. We assessed relative power in the passive channels in a region of interest (ROI) around the RPE (Fig. 7a). The relative power in the ROI was 0.82, 0.73 and 0.55 for channels 2, 3 and 4, respectively (Fig. 7b). For equal powers and completely uncorrelated speckle patterns, the SNR should increase with the square root of the number of averages. In our case, the increase in SNR is lower, since the power level in the passive channels is lower than in the active channel (Fig. 7c). Compared to the single active channel, the measured SNR for the average of all channels increases by a factor of 1.4, from 0.30 to 0.42. Using the relative power levels, Eq. (1) predicts an increase by a factor of 1.56. The difference to the measured value can be attributed to partial correlation between the speckle patterns.

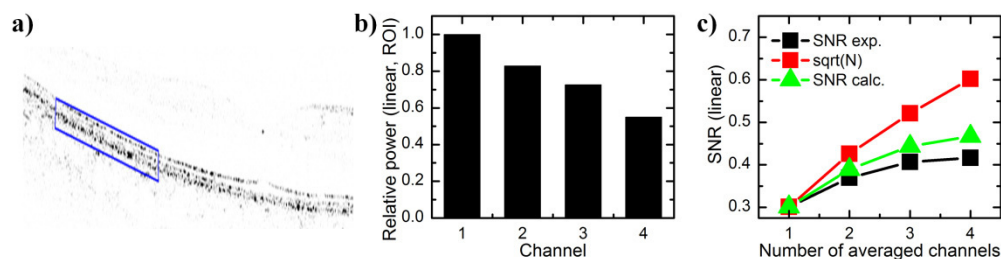


Fig. 7. a) Retinal image with inverse contrast and in linear power scale (FFT signal squared). Blue box indicated region of interest (ROI) around the RPE layer. b) Mean signal power in the ROI with respect to the power in the active channel 1. c) Signal-to-noise ratio (SNR) calculated as power mean to power standard deviation over the entire image (black squares). Since the signal is weaker in the passive channels, the SNR increase is lower than with the square root of channel number (black squares). The experimental SNR increase is close to the calculated value (green triangles), which takes into account the varying power levels, assuming completely uncorrelated speckle patterns (Eq. (1)).

## 5. Conclusion and outlook

In this work we have demonstrated angle-resolved in-vivo imaging of the human retina with more than two channels, introducing joint-aperture detection. JA-OCT offers numerous benefits, which are especially relevant for ultrahigh-speed systems: The increased collection efficiency of JA-OCT can partially compensate for lower exposure time per line. Additionally, maximum permissible exposure is not divided between multiple active channels, but concentrated on the single active illumination channel. A division of incident power between multiple active channels would lead to unacceptably low sensitivity values at ultrahigh speeds as presented in this paper. Moreover, image quality in JA-OCT is further improved by channel compounding for speckle reduction. Speckle reduction can be further increased by standard frame compounding. Since the speckle noise is already reduced by angle compounding, a relatively small number of  $\sim 10$  frames are sufficient to generate very smoothly appearing images. Hence, effective imaging speed *with 10x frame averaging* is still 168 kHz, even faster than the raw frame rate of all commercial and most research OCT systems.

Further studies using JA-OCT may investigate visibility of directionally reflecting layers such as Henle's fiber layer [59]. Directional reflectivity in other retinal layers, known as optical Stiles-Crawford effect and caused by the waveguiding property of the photoreceptors, can also be observed with angle-resolved OCT [60]. For retinal imaging, the passive beams need to be realigned actively in order to compensate for aberrations that vary with eye position, in analogy to the constant readjustment of the deformable mirror in AO-OCT. This constant readjustment complicates in-vivo retinal imaging. In future, the alignment process may be automated, using motorized mirror mounts and optimizing for signal intensity of each channel separately. JA-OCT also offers new perspectives for functional imaging: Increased information may be used for speckle-variance based angiography, and phase analysis of all channels may allow for reconstruction of the true Doppler vector. Finally, tissue identification using the angular scattering characteristics may be feasible, especially with larger number of detection channels.

## Acknowledgments

We would like to acknowledge the support from Prof. W. Zinth at the Ludwig-Maximilians-University Munich. This research was sponsored by the Emmy Noether program of the German Research Foundation (DFG – HU 1006/2-1) as well as by the European Union projects FUN-OCT (FP7 HEALTH, contract no. 201880) and FDML-Raman (FP7 ERC, contract no. 259158).



## 5 Résumé und Ausblick

Zu Beginn dieser Arbeit betrug die maximal erreichte OCT Linienrate 312,5kHz mit einem SD-OCT System [106] und 400kHz mit einem SS-OCT System, in welchem zwei Strahlen zum Abtasten der Netzhaut verwendet wurden [107]. Durch Weiterentwicklung der FDML Laser wurde im Rahmen dieser Arbeit die Geschwindigkeit um über eine Größenordnung auf bis zu 6,7MHz erhöht.

Erstmals konnte die retinale OCT Bildgebung damit im MHz und Multi-MHz Bereich durchgeführt werden. Während die hohe Wellenlängen-Abstimmrate des Lasers Grundvoraussetzung für diese hohe Geschwindigkeit ist, müssen auch andere Teile des Systems dafür ausgelegt werden. Besonders kritisch sind hier drei Bereiche: Das Strahlführsystem zum sequentiellen Abtasten der Probe, die analoge Detektion und die Digitalisierung. Bei B-Frame Raten über einem kHz, elektronischen Bandbreiten von 1GHz und kontinuierlichen Datenraten bis zu 3GByte/s erreicht (Multi-) MHz-OCT dabei die Grenzen des derzeit technisch Machbaren. Aufgrund der im Vergleich zu langsameren Systemen geringeren Belichtungszeit pro A-Scan ist dabei besonders wichtig, die Schrotrauschgrenze der Sensitivität zu erreichen. Durch eine spezielle Interferometertopologie und die kontinuierliche Verbesserung der FDML Laser wurde dies in allen hier vorgestellten Arbeiten erreicht. Gleichzeitig wurde durch Kompensation der chromatischen Dispersion im FDML Resonator die instantane Linienbreite stark verringert, so dass selbst im Multi-MHz Bereich eine gute Qualität der aufgenommenen OCT Bilder erreicht wurde. Aufgrund der vergleichsweise hohen Laserausgangsleistung von mehreren zehn Milliwatt sind dabei auch komplexere OCT aufbauten mit mehr als einem abtastenden Strahl möglich. Die hier vorgestellten FDML Laser sind damit zurzeit die einzigen Lichtquellen, mit denen hochqualitativen Multi-MHz OCT an der Retina demonstriert wurde.

Die deutliche Erhöhung der Geschwindigkeit ist dabei nicht nur Selbstzweck, sondern eröffnet auch völlig neue Perspektiven für OCT am hinteren Augenabschnitt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden dabei die folgende Felder untersucht: Ultraweitfeld-OCT, Rekonstruktion von beliebigen Schnitten aus dem 3D Datensatz, darunter tiefenaufgelöste Ansichten der Netzhaut, OCT-basierte nichtinvasive Angiographie, massive Mittelung und Joint-Aperture OCT zur Verbesserung der Bildqualität. All dies beruht darauf, dass in der gleichen Zeit deutlich mehr Daten als mit langsameren Systemen aufgenommen werden können. Hierdurch kann ein sehr großer Bereich des hinteren Augenabschnitts in kurzer Zeit dicht und isotrop abgetastet werden. Die meisten langsamen Systeme sind hingegen darauf begrenzt, entweder nur einen kleinen Bereich zur 3D Analyse dicht abzutasten oder einen größeren Bereich nur lückenhaft aufzunehmen. Mit höheren Geschwindigkeiten konnte hingegen ein Blickfeld von ca. 60° mit einer Aufnahme komplett abgedeckt werden.

---

Hierdurch werden spezielle Scanprotokolle überflüssig gemacht, welche bisher zur gezielten Untersuchungen verschiedener Fragestellungen eingesetzt wurden. Ein Beispiel hierfür ist der Kreisscan um den Nervenkopf zur Glaukomdiagnose. Durch dichte isotrope Abtastung können nämlich beliebige Scanmuster nach Datenaufnahme aus dem Datensatz rekonstruiert werden. Dies ist natürlich auch für Verlaufskontrollen interessant, da so aus in der Vergangenheit aufgenommenen Daten jederzeit wieder alle Informationen extrahiert werden können, auch wenn diese zum Zeitpunkt der Aufnahme noch gar nicht als relevant eingestuft wurden.

Durch dichte Abdeckung des großen Blickfelds können auch „En-Face“ Aufsichten auf die Netzhaut erstellt werden. Das Bild der gesamten zurückgestreute Intensität aus allen Schichten entspricht dabei einer SLO Aufnahme. Ultrahochgeschwindigkeits-OCT hat also das Potential, bisher getrennt durchgeführte SLO Aufnahmen zumindest teilweise überflüssig zu machen. Von der dadurch verkürzten Untersuchungszeit sollten sowohl Patienten als auch Ärzte profitieren. Während die normale En-Face Ansicht gegenüber dem SLO weitgehend äquivalente Informationen liefert, lassen sich mit OCT auch tiefenaufgelöste Aufsichten des hinteren Augenabschnitts erzeugen. Mit geeigneter Segmentierung lassen sich somit die einzelnen Schichten von Netzhaut, Chorioidea und Sklera visualisieren, was sonst mit keiner anderen Technologie möglich ist. Diese tiefenaufgelösten En-Face Bilder erlauben einen schnellen Überblick auch über sehr große Datensätze.

Besonders interessant dürfte dabei die Kombination dieser En-Face Ansichten mit der OCT basierten Angiographie zur Darstellung des Blutflusses werden. Die Speckle-Varianz Angiographie erfordert dabei nur eine kleine Modifikation des Scanprotokolls sowie eine geeignete Datenauswertung. Die nötige höhere Aufnahmezeit schränkte den Einsatz der OCT Angiographie bisher meist auf kleine Netzhautbereiche ein, während mit MHz-OCT erstmals ein großer Bereich der Netzhaut abgedeckt wurde, welcher dem Blickfeld vieler Funduskameras entspricht. Hierdurch kann also möglicherweise auch ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet der SLO Bildgebung durch OCT abgedeckt werden. Im Gegensatz zur Fluoreszenz-Farbstoff Angiographie der SLOs ist OCT nichtinvasiv, und damit immer nebenwirkungsfrei.

Alle diskutierten Techniken können dabei von der in Abschnitt 4.2 eingeführten Joint-Aperture Detektion profitieren. Diese ist ein weiteres Beispiel für die große Bedeutung von Beleuchtungs- und Detektionsstrahlengängen in der Bildgebung am Auge. Die diffuse Streuung am Augenhintergrund eröffnet dabei einen weiteren Freiheitsgrad im Systemdesign, welcher selbst in der konfokalen Bildgebung eine Entkopplung von Beleuchtungs- und Detektionsrichtung erlaubt.

Die technische Demonstration der Fähigkeiten von (Multi-) MHz-OCT ist dabei nur ein erster Schritt auf dem Weg dessen weitverbreiteter Anwendung. Die potentiellen Vorteile dieser neuen Technik müssen sich auch im ärztlichen Alltag erweisen. Deshalb wurde eine erstmalige klinische Prüfung der MHz-OCT Technik vorbereitet, in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die von Prof. Anselm Kampik geleitet wird. Ein besonderer Schwerpunkt hierbei wird dabei der Vergleich der MHz-OCT Aufnahmen mit Aufnahmen von klinisch bereits etablierten, kommerziellen OCT Geräten sein. Die klinische Prüfung ist dabei rechtlich streng reglementiert, und muss unter anderem vom Bundesamt für Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Ethikkommission geprüft

werden. Auf Basis des von mir entwickelten weltweit schnellsten Laborsystems wurde für die klinische Prüfung ein weiteres OCT System entwickelt, welches unter Beibehaltung der MHz Geschwindigkeit die Anforderungen an eine klinische Prüfung erfüllt. Zu Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit lagen alle erforderlichen Bewertungen vor. Die klinische Prüfung kann damit offiziell beginnen, und viele Krankheitsbilder werden erstmals mit MHz-OCT untersucht werden.





## Literaturverzeichnis

- [1] H. Helmholtz, Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge, A. Förstner'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin, 1851.
- [2] D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuman, W.G. Stinson, W. Chang, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto, Optical coherence tomography, Science 254 (1991), S. 1178-1181.
- [3] M.R. Hee, J.A. Izatt, E.A. Swanson, D. Huang, J.S. Schuman, C.P. Lin, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto, Optical coherence tomography of the human retina, Archives of Ophthalmology 113 (1995), S. 325-332.
- [4] J.S. Schuman, M.R. Hee, C.A. Puliafito, C. Wong, T. Pedut-Kloizman, C.P. Lin, E. Hertzmark, J.A. Izatt, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto, Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography, Archives of Ophthalmology 113 (1995), S. 586-596.
- [5] C.A. Puliafito, M.R. Hee, C.P. Lin, E. Reichel, J.S. Schuman, J.S. Duker, J.A. Izatt, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto, Imaging of macular diseases with optical coherence tomography, Ophthalmology 102 (1995), S. 217-229.
- [6] M.R. Hee, C.A. Puliafito, C. Wong, J.S. Duker, E. Reichel, B. Rutledge, J.S. Schuman, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto, Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography, Archives of Ophthalmology 113 (1995), S. 1019-1029.
- [7] W. Drexler, J.G. Fujimoto, Optical Coherence Tomography: Technology and Applications, Springer, 2008.
- [8] E.A. Swanson, Estimates of Ophthalmic OCT Market Size and the Dramatic Reduction in Reimbursement Payments online veröffentlicht unter:  
<http://www.octnews.org/articles/4176266/estimates-of-ophthalmic-oct-market-size-and-the-dr/>, aufgerufen am 20.8.2013.
- [9] X. Clivaz, F. Marquis-Weible, R.P. Salathe, R.P. Novak, H.H. Gilgen, High-resolution reflectometry in biological tissues, Opt. Lett. 17 (1992), S. 4-6.
- [10] J.M. Schmitt, A. Knüttel, M. Yadlowsky, M.A. Eckhaus, Optical coherence tomography of a dense tissue - Statistics of attenuation and backscattering, Phys. Med. Biol. 39 (1994), S. 1705-1720.
- [11] J.A. Izatt, M.R. Hee, G.M. Owen, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto, Optical coherence microscopy in scattering media, Opt Lett 19 (1994), S. 590-592.
- [12] R.C. Youngquist, S. Carr, D.E.N. Davies, Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique, Opt. Lett. 12 (1987), S. 158-160.
- [13] K. Takada, I. Yokohama, K. Chida, J. Noda, New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique, Appl. Opt. 26 (1987), S. 1603-1606.
- [14] J.G. Fujimoto, S. De Silvestri, E.P. Ippen, C.A. Puliafito, R. Margolis, A. Oseroff, Femtosecond optical ranging in biological systems, Opt. Lett. 11 (1986), S. 150-152.
- [15] A.F. Fercher, K. Mengedocht, W. Werner, Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light, Opt. Lett. 13 (1988), S. 186-188.

- 
- [16] D. Huang, J. Wang, C.P. Lin, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto, Micron-resolution ranging of cornea anterior chamber by optical reflectometry, *Lasers in surgery and medicine* 11 (1991), S. 419-425.
  - [17] J.G. Fujimoto, M.E. Brezinski, G.J. Tearney, S.A. Boppart, B. Bouma, M.R. Hee, J.F. Southern, E.A. Swanson, Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography, *Nature Medicine* 1 (1995), S. 970-972.
  - [18] A.F. Fercher, C.K. Hitzenberger, W. Drexler, G. Kamp, H. Sattmann, In-vivo Optical Coherence Tomography, *American Journal of Ophthalmology* 116 (1993), S. 113-115.
  - [19] E.A. Swanson, J.A. Izatt, M.R. Hee, D. Huang, C.P. Lin, J.S. Schuman, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto, In vivo retinal imaging by optical coherence tomography, *Opt. Lett.* 18 (1993), S. 1864-1866.
  - [20] J.A. Izatt, M.R. Hee, E.A. Swanson, C.P. Lin, D. Huang, J.S. Schuman, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto, Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography, *Archives of Ophthalmology* 112 (1994), S. 1584-1589.
  - [21] J.M. Schmitt, M.J. Yadlowsky, R.F. Bonner, Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy, *Dermatology* 191 (1995), S. 93-98.
  - [22] J. Welzel, E. Lankenau, R. Birngruber, R. Engelhardt, Optical coherence tomography of the human skin, *Journal of the American Academy of Dermatology* 37 (1997), S. 958-963.
  - [23] G.J. Tearney, M.E. Brezinski, B.E. Bouma, S.A. Boppart, C. Pitris, J.F. Southern, J.G. Fujimoto, In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography, *Science* 276 (1997), S. 2037-2039.
  - [24] G.J. Tearney, M.E. Brezinski, J.F. Southern, B.E. Bouma, S.A. Boppart, J.G. Fujimoto, Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography, *American Journal of Gastroenterology* 92 (1997), S. 1800-1804.
  - [25] B.E. Bouma, G.J. Tearney, C.C. Compton, N.S. Nishioka, Endoscopic optical coherence tomography of the gastrointestinal tract, *Gastrointestinal Endoscopy* 49 (1999), S. AB152-AB152.
  - [26] M.E. Brezinski, G.J. Tearney, B.E. Bouma, J.A. Izatt, M.R. Hee, E.A. Swanson, J.F. Southern, J.G. Fujimoto, Optical coherence tomography for optical biopsy - Properties and demonstration of vascular pathology, *Circulation* 93 (1996), S. 1206-1213.
  - [27] J.G. Fujimoto, S.A. Boppart, G.J. Tearney, B.E. Bouma, C. Pitris, M.E. Brezinski, High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography, *Heart* 82 (1999), S. 128-133.
  - [28] I.K. Jang, B.E. Bouma, D.H. Kang, S.J. Park, S.W. Park, K.B. Seung, K.B. Choi, M. Shishkov, K. Schlendorf, E. Pomerantsev, S.L. Houser, H.T. Aretz, G.J. Tearney, Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound, *Journal of the American College of Cardiology* 39 (2002), S. 604-609.
  - [29] A.J. den Dekker, A. van den Bos, Resolution: a survey, *J. Opt. Soc. Am. A* 14 (1997), S. 547-557.
  - [30] T. Klein, Fourier Domain Mode Locked Lasers for Optical Coherence Tomography, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2009.
  - [31] S. Yun, G. Tearney, J. de Boer, N. Iftimia, B. Bouma, High-speed optical frequency-domain imaging, *Opt. Express* 11 (2003), S. 2953-2963.
  - [32] C. Eigenwillig, New rapidly wavelength-swept light sources for optical coherence tomography and picosecond pulse generation, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2012.
  - [33] E.A. Swanson, D. Huang, M.R. Hee, J.G. Fujimoto, C.P. Lin, C.A. Puliafito, High-speed optical coherence domain reflectometry, *Opt. Lett.* 17 (1992), S. 151-153.

- [34] E.L. Dereniak, G.D. Boreman, *Infrared Detectors and Systems*, John Wiley&Sons, 1996.
- [35] B.M. Oliver, Thermal and quantum noise, *Proceedings of the Institute of Electrical and Electronics Engineers* 53 (1965), S. 436-454.
- [36] M. Choma, M. Sarunic, C. Yang, J. Izatt, Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography, *Opt. Express* 11 (2003), S. 2183-2189.
- [37] R. Leitgeb, C. Hitzenberger, A. Fercher, Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography, *Opt. Express* 11 (2003), S. 889-894.
- [38] J.F. de Boer, B. Cense, B.H. Park, M.C. Pierce, G.J. Tearney, B.E. Bouma, Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography, *Opt. Lett.* 28 (2003), S. 2067-2069.
- [39] B.R. Biedermann, W. Wieser, C.M. Eigenwillig, T. Klein, R. Huber, Direct measurement of the instantaneous linewidth of rapidly wavelength-swept lasers, *Opt. Lett.* 35 (2010), S. 3733-3735.
- [40] J.M. Schmitt, S.H. Xiang, K.M. Yung, Speckle in Optical Coherence Tomography, *Journal of Biomedical Optics* 4 (1999), S. 95-105.
- [41] J.W. Goodman, Some fundamental properties of speckle, *J. Opt. Soc. Am.* 66 (1976), S. 1145--1150.
- [42] J.W. Goodman, *Statistical Optics*, John Wiley & Sons, 2000.
- [43] H.H. Arsenault, G. April, Properties of speckle integrated with a finite aperture and logarithmically transformed, *J. Opt. Soc. Am.* 66 (1976), S. 1160-1163.
- [44] R.J. Zawadzki, B. Cense, Y. Zhang, S.S. Choi, D.T. Miller, J.S. Werner, Ultrahigh-resolution optical coherencetomography with monochromatic and chromaticaberration correction, *Opt. Express* 16 (2008), S. 8126-8143.
- [45] M. Szkulmowski, M. Wojtkowski, Averaging techniques for OCT imaging, *Opt. Express* 21 (2013), S. 9757-9773.
- [46] F. Grehn, *Augenheilkunde*, 31. Auflage, Springer, 2012.
- [47] Rhcastilhos, *Schematic\_diagram\_of\_the\_human\_eye\_en.svg*, 2007, veröffentlicht in Wikimedia Commons, Adresse:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic\\_diagram\\_of\\_the\\_human\\_eye\\_en.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_diagram_of_the_human_eye_en.svg),  
aufgerufen am 6.8.2013, 11:45 CET.
- [48] H. Gross, F. Blechinger, B. Achtner, *Handbook of optical systems: Volume 4: Survey of optical instruments*, 1. Auflage, Wiley-VCH, 2008.
- [49] W.J. Smith, *Modern Optical Engineering*, 4. Auflage, Mcgraw-Hill Professional, 2007.
- [50] W.J. Donnelly Iii, A. Roorda, Optimal pupil size in the human eye for axial resolution, *J. Opt. Soc. Am. A* 20 (2003), S. 2010-2015.
- [51] H. Martin, S. Dietrich, Quantitative reflection spectroscopy at the human ocular fundus, *Phys. Med. Biol.* 47 (2002), S. 179.
- [52] J. Liang, D.R. Williams, D.T. Miller, Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics, *J. Opt. Soc. Am. A* 14 (1997), S. 2884-2892.
- [53] A. Roorda, F. Romero-Borja, I.I.I.W. Donnelly, H. Queener, T. Hebert, M. Campbell, Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy, *Opt. Express* 10 (2002), S. 405-412.
- [54] Y. Zhang, B. Cense, J. Rha, R.S. Jonnal, W. Gao, R.J. Zawadzki, J.S. Werner, S. Jones, S. Olivier, D.T. Miller, High-speed volumetric imaging of cone photoreceptors with adaptive optics spectral-domain optical coherence tomography, *Opt. Express* 14 (2006), S. 4380-4394.
- [55] B. Povazay, K. Bizheva, B. Hermann, A. Unterhuber, H. Sattmann, A.F. Fercher, W. Drexler, C. Schubert, P.K. Ahnelt, M. Mei, R. Holzwarth, W.J. Wadsworth, J.C. Knight, P.S. Russel, Enhanced visualization of choroidal vessels using ultrahigh resolution ophthalmic OCT at 1050 nm, *Opt. Express* 11 (2003), S. 1980-1986.

- 
- [56] A. Unterhuber, B. Povazay, B. Hermann, H. Sattmann, A. Chavez-Pirson, W. Drexler, In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm-enhanced penetration into the choroid, *Opt. Express* 13 (2005), S. 3252-3258.
  - [57] Y. Chen, D.L. Burnes, M. de Bruin, M. Mujat, J.F. de Boer, Three-dimensional pointwise comparison of human retinal optical property at 845 and 1060 nm using optical frequency domain imaging, *Journal of Biomedical Optics* 14 (2009), S. 024016-024015.
  - [58] S. Mrejen, R.F. Spaide, Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond, *Survey of Ophthalmology* 58 (2013), S. 387-429.
  - [59] S. Schmitz-Valckenberg, F.G. Holz, A.C. Bird, R.F. Spaide, Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives, *Retina* 28 (2008), S. 385-409.
  - [60] F.C. Delori, C.K. Dorey, G. Staurengi, O. Arend, D.G. Goger, J.J. Weiter, In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 36 (1995), S. 718-729.
  - [61] A. von Ruckmann, F.W. Fitzke, A.C. Bird, Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope, *British Journal of Ophthalmology* 79 (1995), S. 407-412.
  - [62] R.F. Spaide, C.A. Curcio, Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography Literature Review and Model, *Retina* 31 (2011), S. 1609-1619.
  - [63] B. Lujan, A. Roorda, R.W. Knighton, J. Carroll, Revealing Henle's Fiber Layer using Spectral Domain Optical Coherence Tomography, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (2010).
  - [64] W. Drexler, J.G. Fujimoto, State-of-the-art retinal optical coherence tomography, *Progress in Retinal and Eye Research* 27 (2008), S. 45-88.
  - [65] J. Hirschberg, *Geschichte der Augenheilkunde*, Springer, Berlin, 1899.
  - [66] W. JR, History of ophthalmology through the ages., *British Journal of Ophthalmology* 30 (1946), S. 264-275.
  - [67] G.K. Lang, *Augenheilkunde*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2008.
  - [68] G. Smith, D.A. Atchison, *The eye and visual optical instruments*, Cambridge University Press, 1997.
  - [69] O. Pomerantzeff, R.H. Webb, F.C. Delori, Image formation in fundus cameras, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 18 (1979), S. 630-637.
  - [70] R. Bernardes, P. Serranho, C. Lobo, Digital ocular fundus imaging: a review, *Ophthalmologica* 226 (2011), S. 161-181.
  - [71] O. Pomerantzeff, Equator-plus camera, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 14 (1975), S. 401-406.
  - [72] R. Rönnerstam, Fundus examination using transscleral illumination, *Albrecht von Graefes Arch. Klin. Ophthalmol.* 201 (1977), S. 295-296.
  - [73] C.L. Shields, M. Materin, J.A. Shields, Panoramic imaging of the ocular fundus, *Archives of Ophthalmology* 121 (2003), S. 1603-1607.
  - [74] R.H. Webb, G.W. Hughes, F.C. Delori, Confocal scanning laser ophthalmoscope, *Appl. Opt.* 26 (1987), S. 1492-1499.
  - [75] A.S. Neubauer, A. Yu, C. Haritoglou, M.W. Ulbig, Peripheral retinal changes in acute retinal necrosis imaged by ultra widefield scanning laser ophthalmoscopy, *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 83 (2005), S. 758-760.
  - [76] T.R.M.D. Friberg, A.M.D. Pandya, A.W.M.D. Eller, Non-Mydriatic Panoramic Fundus Imaging Using a Non-Contact Scanning Laser-Based System, *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* November/December 34 (2003), S. 488-497.

- [77] P.J. Mackenzie, M. Russell, P.E. Ma, C.M. Isbister, D.A.L. Maberley, Sensitivity and specificity of the optos optomap for detecting peripheral retinal lesions, *Retina* 27 (2007), S. 1119-1124.
- [78] P.S. Silva, J.D. Cavallerano, J.K. Sun, J. Noble, L.M. Aiello, L.P. Aiello, Nonmydriatic Ultrawide Field Retinal Imaging Compared With Dilated Standard 7-Field 35-mm Photography and Retinal Specialist Examination for Evaluation of Diabetic Retinopathy, *American Journal of Ophthalmology* 154 (2012), S. 549-559.e542.
- [79] Y. Tamaki, M. Araie, E. Kawamoto, S. Eguchi, H. Fujii, Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 35 (1994), S. 3825-3834.
- [80] A.F. Fercher, J.D. Briers, Flow visualization by means of single-exposure speckle photography, *Optics Communications* 37 (1981), S. 326-330.
- [81] G. Michelson, B. Schmauss, Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head, *British Journal of Ophthalmology* 79 (1995), S. 1126-1132.
- [82] M.R. Hee, D. Huang, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto, Polarization-Sensitive Low-Coherence Reflectometer for Birefringence Characterization and Ranging, *Journal of the Optical Society of America B-Optical Physics* 9 (1992), S. 903-908.
- [83] J.F. deBoer, T.E. Milner, M.J.C. vanGemert, J.S. Nelson, Two-dimensional birefringence imaging in biological tissue by polarization-sensitive optical coherence tomography, *Opt. Lett.* 22 (1997), S. 934-936.
- [84] R.N. Weinreb, A.W. Dreher, A. Coleman, H. Quigley, B. Shaw, K. Reiter, Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness, *Archives of Ophthalmology* 108 (1990), S. 557-560.
- [85] B. Baumann, E. Gotzinger, M. Pircher, C.K. Hitzenberger, Single camera based spectral domain polarization sensitive optical coherence tomography, *Opt. Express* 15 (2007), S. 1054-1063.
- [86] R.N. Weinreb, S. Shakiba, L. Zangwill, Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes, *American Journal of Ophthalmology* 119 (1995), S. 627-636.
- [87] G.J. Van Blokland, S.C. Verhelst, Corneal polarization in the living human eye explained with a biaxial model, *J. Opt. Soc. Am. A* 4 (1987), S. 82-90.
- [88] R.J. Zawadzki, A.R. Fuller, S.S. Choi, D.F. Wiley, B. Hamann, J.S. Werner, Correction of motion artifacts and scanning beam distortions in 3D ophthalmic optical coherence tomography imaging, *Proc. SPIE* (2007), S. 64260.
- [89] A. Podoleanu, I. Charalambous, L. Plesea, A. Dogariu, R. Rosen, Correction of distortions in optical coherence tomography imaging of the eye, *Phys. Med. Biol.* 49 (2004), S. 1277-1294.
- [90] R. Huber, M. Wojtkowski, K. Taira, J.G. Fujimoto, K. Hsu, Amplified, frequency swept lasers for frequency domain reflectometry and OCT imaging: design and scaling principles, *Opt. Express* 13 (2005), S. 3513-3528.
- [91] M.P. Minneman, J. Ensher, M. Crawford, D. Derickson, All-semiconductor high-speed akinetic swept-source for OCT, in: *Optical Sensors and Biophotonics III*, SPIE, Shanghai, China, 2011, S. 831116-831116.
- [92] I. Grulkowski, J.J. Liu, B. Potsaid, V. Jayaraman, C.D. Lu, J. Jiang, A.E. Cable, J.S. Duker, J.G. Fujimoto, Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers, *Biomed. Opt. Express* 3 (2012), S. 2733-2751.
- [93] C.M. Eigenwillig, B.R. Biedermann, W. Wieser, R. Huber, Wavelength swept ASE source, in: E.A. Peter, E.B. Brett (Eds.), *SPIE*, 2009, S. 737200.

- 
- [94] K. Goda, A. Fard, O. Malik, G. Fu, A. Quach, B. Jalali, High-throughput optical coherence tomography at 800 nm, *Opt. Express* 20 (2012), S. 19612-19617.
  - [95] R. Huber, M. Wojtkowski, J.G. Fujimoto, Fourier Domain Mode Locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography, *Opt. Express* 14 (2006), S. 3225-3237.
  - [96] R. Huber, D.C. Adler, J.G. Fujimoto, Buffered Fourier domain mode locking: unidirectional swept laser sources for optical coherence tomography imaging at 370,000 lines/s, *Opt. Lett.* 31 (2006), S. 2975-2977.
  - [97] B. Biedermann, Fourierdomänen modengekoppelte Laser: Aufklärung der Funktionsweise und Erschließung neuer Anwendungsgebiete, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2010.
  - [98] R.D. Ferguson, D. Hammer, L.A. Paunescu, S. Beaton, J.S. Schuman, Tracking optical coherence tomography, *Opt. Lett.* 29 (2004), S. 2139-2141.
  - [99] K.V. Vienola, B. Braaf, C.K. Sheehy, Q. Yang, P. Tiruveedhula, D.W. Arathorn, J.F. de Boer, A. Roorda, Real-time eye motion compensation for OCT imaging with tracking SLO, *Biomed. Opt. Express* 3 (2012), S. 2950-2963.
  - [100] W. Wieser, B.R. Biedermann, T. Klein, C.M. Eigenwillig, R. Huber, Multi-Megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second, *Opt. Express* 18 (2010), S. 14685-14704.
  - [101] B.R. Biedermann, W. Wieser, C.M. Eigenwillig, T. Klein, R. Huber, Dispersion, coherence and noise of Fourier domain mode locked lasers, *Opt. Express* 17 (2009), S. 9947-9961.
  - [102] W. Wieser, G. Palte, C.M. Eigenwillig, B.R. Biedermann, T. Pfeiffer, R. Huber, Chromatic polarization effects of swept waveforms in FDML lasers and fiber spools, *Opt. Express* 20 (2012), S. 9819-9832.
  - [103] R. Huber, D.C. Adler, V.J. Srinivasan, J.G. Fujimoto, Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultra-high-speed optical coherence tomography of the human retina at 236,000 axial scans per second, *Opt. Lett.* 32 (2007), S. 2049-2051.
  - [104] V.J. Srinivasan, R. Huber, I. Gorczynska, J.G. Fujimoto, J.Y. Jiang, P. Reisen, A.E. Cable, High-speed, high-resolution optical coherence tomography retinal imaging with a frequency-swept laser at 850 nm, *Opt. Lett.* 32 (2007), S. 361-363.
  - [105] J.W. Pyhtila, A. Wax, Rapid, depth-resolved light scattering measurements using Fourier domain, angle-resolved low coherence interferometry, *Opt. Express* 12 (2004), S. 6178-6183.
  - [106] B. Potsaid, I. Gorczynska, V.J. Srinivasan, Y.L. Chen, J. Jiang, A. Cable, J.G. Fujimoto, Ultrahigh speed Spectral/Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second, *Opt. Express* 16 (2008), S. 15149-15169.
  - [107] B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A.E. Cable, J.S. Schuman, J.S. Duker, J.G. Fujimoto, Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second, *Opt. Express* 18 (2010), S. 20029-20048.

# Publikationsliste

## Zeitschriftenbeiträge (Peer Review)

- 1 **T. Klein**, W. Wieser, B.R. Biedermann, C.M. Eigenwillig, G. Palte, R. Huber, Raman-pumped Fourier-domain mode-locked laser: analysis of operation and application for optical coherence tomography, *Optics Letters*, 33 (2008) 2815-2817.
- 2 B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, **T. Klein**, and R. Huber, "Dispersion, coherence and noise of Fourier domain mode locked lasers", *Optics Express* 17, 9947-9961 (2009).
- 3 E. Ploetz, B. Marx, **T. Klein**, R. Huber, P. Gilch, A 75 MHz Light Source for Femtosecond Stimulated Raman Microscopy, *Optics Express*, 17 (2009) 18612-18620.
- 4 W. Wieser, B.R. Biedermann, **T. Klein**, C.M. Eigenwillig, R. Huber, Ultra-rapid dispersion measurement in optical fibers, *Optics Express*, 17 (2009) 22871-22878.
- 5 W. Wieser, B.R. Biedermann, **T. Klein**, C.M. Eigenwillig, R. Huber, Multi-Megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second, *Optics Express*, 18 (2010) 14685-14704.
- 6 S. Marschall, **T. Klein**, W. Wieser, B.R. Biedermann, K. Hsu, K.P. Hansen, B. Sumpf, K.-H. Hasler, G. Erbert, O.B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, P.E. Andersen, Fourier domain mode-locked swept source at 1050 nm based on a tapered amplifier, *Optics Express*, 18 (2010) 15820-15831.
- 7 B. R. Biedermann, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, **T. Klein**, and R. Huber, "Direct measurement of the instantaneous linewidth of rapidly wavelength-swept lasers", *Optics Letters* 35, 3733-3735 (2010).
- 8 **T. Klein**, W. Wieser, C. M. Eigenwillig, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050nm Fourier domain mode-locked laser", *Optics Express* 19, 3044-3062 (2011).
- 9 C. M. Eigenwillig, **T. Klein**, W. Wieser, B. R. Biedermann, and R. Huber, "Wavelength swept amplified spontaneous emission source for high speed retinal optical coherence tomography at 1060 nm", *Journal of Biophotonics* 4, 552-558 (2011).
- 10 C. Blatter, **T. Klein**, B. Grajciar, T. Schmoll, W. Wieser, R. André, R. Huber, R.A. Leitgeb, Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography, *Journal of Biomedical Optics*, 17 (2012) 070505.
- 11 W. Wieser, **T. Klein**, D.C. Adler, F. Trépanier, C.M. Eigenwillig, S. Karpf, J.M. Schmitt, R. Huber, Extended coherence length megahertz FDML and its application for anterior segment imaging, *Biomedical Optics Express*, 3 (2012) 2647-2657.
- 12 T. Torzicky, S. Marschall, M. Pircher, B. Baumann, M. Bonesi, S. Zotter, E. Götzinger, W. Trasischker, **T. Klein**, W. Wieser, B. Biedermann, R. Huber, P. Andersen, C.K. Hitzenberger, Retinal polarization-sensitive optical coherence tomography at 1060 nm with 350 kHz A-scan rate using an Fourier domain mode locked laser, *Journal of Biomedical Optics*, 18 (2013) 026008-026008.



- 
- 13 **T. Klein**, R. André, W. Wieser, T. Pfeiffer, R. Huber, Joint aperture detection for speckle reduction and increased collection efficiency in ophthalmic MHz OCT, *Biomedical Optics Express*, 4 (2013) 619-634.
  - 14 C.M. Eigenwillig, W. Wieser, S. Todor, B.R. Biedermann, **T. Klein**, C. Jirauschek, R. Huber, Picosecond pulses from wavelength-swept continuous-wave Fourier domain mode-locked lasers, *Nature Communications*, 4 (2013) 1848.
  - 15 **T. Klein**, W. Wieser, L. Reznicek, A.S. Neubauer, A. Kampik, R. Huber, Multi-MHz retinal OCT, *Biomedical Optics Express* 4 (2013) S. 1890-1908.

## Mehrseitige Konferenzbeiträge in Buchform (Peer Review)

- 1 S. Marschall, **T. Klein**, W. Wieser, B. Biedermann, K. Hsu, B. Sumpf, K.-H. Hasler, G. Erbert, O.B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, P.E. Andersen, FDML swept source at 1060 nm using a tapered amplifier, *Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XIV*, SPIE, San Francisco, 2010, 75541H
- 2 S. Marschall, **T. Klein**, W. Wieser, B. Biedermann, K. Hsu, B. Sumpf, K.-H. Hasler, G. Erbert, O.B. Jensen, C. Pedersen, R. Huber, P.E. Andersen, High-power FDML laser for swept source-OCT at 1060 nm, *Photonic Solutions for Better Health Care II*, SPIE, Brüssel, 2010, 77150B
- 3 C. Eigenwillig, W. Wieser, B. Biedermann, **T. Klein**, R. Huber, Picosecond pulses from an FDML laser, *The European Conference on Lasers and Electro-Optics*, Optical Society of America, München, 2011, CF\_P27
- 4 **T. Klein**, B.R. Biedermann, C.M. Eigenwillig, R. Huber, FDML laser for megahertz retinal OCT imaging, *CLEO: Science and Innovations*, Optical Society of America, Baltimore, 2011, CWB1
- 5 **T. Klein**, W. Wieser, R. André, T. Pfeiffer, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, Multi-Megahertz OCT: Technology, recent developments and advantages, *Optical Sensors*, Toronto, 2011, SMD3
- 6 **T. Klein**, W. Wieser, R. André, T. Pfeiffer, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-MHz FDML OCT: snapshot retinal imaging at 6.7 million axial-scans per second", *Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVI*, SPIE, San Francisco, 2012, 82131E
- 7 S. Marschall, **T. Klein**, W. Wieser, T. Torzicky, M. Pircher, B.R. Biedermann, C. Pedersen, C.K. Hitzenberger, R. Huber, P.E. Andersen, Broadband Fourier domain mode-locked laser for optical coherence tomography at 1060 nm, *Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVI*, SPIE, San Francisco, 2012, 82130R
- 8 S. Marschall, T. Torzicky, **T. Klein**, W. Wieser, M. Pircher, E. Götzinger, S. Zotter, M. Bonesi, B. Biedermann, C. Pedersen, R. Huber, C. Hitzenberger, P. Andersen, High-speed polarization-sensitive OCT at 1060 nm using a Fourier domain mode-locked swept source, *Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care III*, SPIE, Brüssel, 2012, 84271D
- 9 T. Torzicky, M. T. Torzicky, M. Pircher, S. Marschall, M. Bonesi, S. Zotter, E. Götzinger, **T. Klein**, W. Wieser, B. Biedermann, R. Huber, P. Andersen, C. Hitzenberger, High-Speed polarizazion sensitive optical coherence tomography (PS-OCT) at 1060nm, *Biomedical Optics*, Miami, 2012, BTu2B.5

- 10 C. Eigenwillig, S. Todor, W. Wieser, B. Biedermann, **T. Klein**, C. Jirauschek, R. Huber, Picosecond pulses from an FDML laser, CLEO: Science and Innovation, San Jose, 2012, CF1N
- 11 W. Wieser, **T. Klein**, D. Adler, F. Trépanier, S. Karpf, C. Eigenwillig, J. Schmitt, R. Huber, Dispersion Compensated Megahertz FDML Laser for Imaging of the Anterior Segment, Quantum Electronics and Laser Science Conference, San Jose, 2012 JTh3J

## Weitere Konferenzbeiträge (Vorträge und Poster)

- 1 W. Wieser, B. Biedermann, C. Eigenwillig, **T. Klein**, R. Huber, FDML based multi-spot OCT at 4,100,000 A-scans and 4 Gvoxels per second, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XIV, San Francisco, 2010 (Vortrag)
- 2 B. Biedermann, W. Wieser, C. Eigenwillig, **T. Klein**, R. Huber, High-frequency driving vs. buffering: scaling the sweep speed of Fourier domain mode locked (FDML) lasers, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XIV, San Francisco, 2010 (Vortrag)
- 3 C. Eigenwillig, **T. Klein**, B. Biedermann, W. Wieser, R. Huber, Wavelength swept amplified spontaneous emission source at 1060 nm with Yb doped fiber post-amplification, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XIV, San Francisco, 2010 (Vortrag)
- 4 **T. Klein**, W. Wieser, B. Biedermann, C. Eigenwillig, R. Huber, Megahertz retinal OCT imaging at 1050 nm and up to 1,400,000 A-scans, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XV, San Francisco, 2011 (Vortrag)
- 5 **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, R. Huber, Megahertz, high-performance 1050nm Fourier-domain mode locked laser for OCT: low-cost cavity design using oligo-mode fiber, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XV, San Francisco, 2011 (Vortrag)
- 6 W. Wieser, B. Biedermann, **T. Klein**, C. Eigenwillig, R. Huber, Ultra rapid dispersion measurement of optical fibers and optical assemblies at 1310 nm and 1550 nm, Fiber Lasers VIII: Technology, Systems, and Applications, San Francisco, 2011 (Vortrag)
- 7 C. Eigenwillig, W. Wieser, B. Biedermann, **T. Klein**, R. Huber, Temporal compression of the wavelength swept output from a Fourier domain mode locked laser, Fiber Lasers VIII: Technology, Systems, and Applications, San Francisco, 2011 (Poster)
- 8 A. Neubauer, L. Reznicek, **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, A. Kampik, R. Huber, Ultra high-speed ultra -wide-field swept source OCT at 685 KHz with dense isotropic sampling, ARVO/ISIE Imaging Conference, Fort Lauderdale, 2011 (Vortrag)
- 9 L. Reznicek, **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, A. Kampik, R. Huber, A. Neubauer, 1.4 Mhz Ultra High-speed Ultra Wide-field Swept Source OCT, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2011 (Poster)
- 10 **T. Klein**, L. Reznicek, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, A. Kampik, R. Huber, A. Neubauer, Extraction of Arbitrary OCT Scan Paths from 3D Ultra High-Speed Ultra Wide-Field Swept Source OCT, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2011 (Poster)
- 11 A. Neubauer, L. Reznicek, **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, A. Kampik, R. Huber, Ultra High-Speed Ultrawide Field Swept Source OCT Reconstructed Fundus Image Quality, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2011 (Poster)

- 
- 12 **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, R. Huber, Megahertz retinal OCT: Advanced data processing protocols enabled by densely sampled ultrawide-field data, Optical Coherence Tomography and Coherence Techniques V, European Conferences on Biomedical Optics, München, 2011 (Vortrag)
  - 13 **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, B. Biedermann, R. Huber, Towards multi-megahertz retinal OCT: wavelength swept 1050nm FDML laser at up to 3.1MHz repetition rate, Optical Coherence Tomography and Coherence Techniques V, European Conferences on Biomedical Optics, München, 2011 (Poster, **Toptica Photonics Best Student Poster Preis**)
  - 14 **T. Klein**, W. Wieser, R. André, C. Eigenwillig, R. Huber, The effect of (micro-) saccades on the image quality of ultrawidefield multimegahertz OCT data, Ophthalmic Technologies XXII, San Francisco, 2012 (Vortrag)
  - 15 C. Blatter, T. Schmoll, **T. Klein**, W. Wieser, C. Eigenwillig, R. Huber, R. Leitgeb, Ultrahigh-speed wide-field angiography, Ophthalmic Technologies XXII, San Francisco, 2012 (Vortrag)
  - 16 W. Wieser, **T. Klein**, D. Adler, F. Trépanier, C. Eigenwillig, S. Karpf, J. Schmitt, R. Huber, Dispersion compensated megahertz FDML laser for imaging the anterior segment, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVI, San Francisco, 2012 (Vortrag)
  - 17 **T. Klein**, W. Wieser, R. André, C. Eigenwillig, R. Huber, Snapshot retinal imaging with multi-MHz FDML OCT, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care, Brüssel, 2012 (Vortrag)
  - 18 W. Wieser, **T. Klein**, D. Adler, F. Trépanier, C. Eigenwillig, S. Karpf, J. Schmitt, R. Huber, Extended range MHz FDML laser for imaging of the anterior segment, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care, Brüssel, 2012 (Vortrag)
  - 19 W. Wieser, **T. Klein**, D. Adler, F. Trépanier, C. Eigenwillig, S. Karpf, J. Schmitt, R. Huber, Extended Coherence Range Megahertz FDML Laser for Imaging the Human Anterior Segment, Biomedical Optics, Miami, 2012 (Vortrag)
  - 20 **T. Klein**, W. Wieser, R. André, C. Eigenwillig, R. Huber, Multi-MHz retinal OCT imaging using an FDML laser, Biomedical Optics, Miami, 2012 (Poster, **1<sup>st</sup> Place Biomedical Optics Student Award**)
  - 21 **T. Klein**, W. Wieser, R. André, C. Eigenwillig, L. Reznicek, A. Kampik, A. Neubauer, R. Huber, Comprehensive Ophthalmic Imaging with MHz-OCT, ARVO/ISIE imaging conference, Fort Lauderdale, 2012 (Vortrag)
  - 22 **T. Klein**, W. Wieser, L. Reznicek, A. Kampik, A. Neubauer, R. Huber, Impact of Microsaccades on Ultrawide-Field Retinal MHz OCT, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2012 (Poster)
  - 23 L. Reznicek, **T. Klein**, W. Wieser, A.S. Neubauer, C. Eigenwillig, B. Biedermann, A. Kampik, R. Huber, Ultra high-speed swept source Fourier domain mode locking (FDML) OCT at 1.68, 3.3 and 6.7 MHz - Image quality of retinal cross sectional scans, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2012 (Vortrag)
  - 24 W. Wieser, **T. Klein**, S. Karpf, C. Eigenwillig, L. Reznicek, A. Kampik, A. Neubauer, R. Huber, 1.6MHz Single-Spot OCT Imaging of the Whole Anterior Segment, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2012 (Poster)
  - 25 **T. Klein**, W. Wieser, R. Huber, Megahertz Ultra-Widefield OCT for High resolution Fundus Coverage, 66<sup>th</sup> Annual Congress of Japan Clinical Ophthalmology, Kyoto, 2012 (Vortrag)
  - 26 **T. Klein**, W. Wieser, T. Pfeiffer, R. Huber, Determination of eye shape by ultrawide-field MHz-OCT, Ophthalmic Technologies XXIII, San Francisco, 2013 (Vortrag)

- 27 **T. Klein**, R. André, W. Wieser, T. Pfeiffer, R. Huber, Joint aperture detection for angle-resolved ophthalmic MHz OCT, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Methods in Biomedicine XVII, San Francisco, 2013 (Vortrag)
- 28 W. Wieser, **T. Klein**, S. Karpf, C. Eigenwillig, R. Huber, 4D OCT: full volumetric OCT at 25 Hz video rate, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVII, San Francisco, 2013 (Vortrag)
- 29 **T. Klein**, W. Wieser, A. Huber, R. Huber, Eye shape analysis by optical coherence tomography: A comparison of MRI and ultrawidefield MHz OCT, European Conferences on Biomedical Optics, München, 2013 (Poster)
- 30 W. Wieser, W. Draxinger, **T. Klein**, S. Karpf, C. Eigenwillig, R. Huber, 25 Hz Video Rate Volumetric OCT at 320 x 320 Voxels, European Conferences on Biomedical Optics, München, 2013 (Vortrag)
- 31 **T. Klein**, R. André, W. Wieser, T. Pfeiffer, R. Huber, Joint aperture detection in ophthalmic MHz OCT: Speckle reduction and increased signal to noise ratio, European Conferences on Biomedical Optics, München, 2013 (Vortrag)
- 32 **T. Klein**, W. Wieser, L. Reznicek, A. Neubauer, A. Kampik, R. Huber, Joint aperture OCT: Angle-resolved retinal imaging for increased collection efficiency and speckle reduction, ARVO/ISIE imaging conference, Seattle, 2013 (Vortrag)
- 33 **T. Klein**, W. Draxinger, W. Wieser, A.S. Neubauer, L. Reznicek, A. Kampik, R. Huber, Ultrawide-field choroidal thickness and structure map created with MHz-OCT, ARVO Annual Meeting, ARVO, Seattle, 2013 (Vortrag)
- 34 W. Wieser, **T. Klein**, A.S. Neubauer, L. Reznicek, A. Kampik, R. Huber, Feasibility of ultrawide-field retinal-shape measurement with MHz-OCT, ARVO Annual Meeting, ARVO, Seattle, 2013 (Poster)
- 35 C. M. Eigenwillig, S. Todor, W. Wieser, B. Biedermann, **T. Klein**, C. Jirauschek, R. Huber, Picosecond pulses from an FDML laser, Ultrafast Optics Conference IX, , Davos, 2013 (Poster)

## Patentanmeldungen

- 1 R. A. Huber, W. Wieser, T. Klein, "Wellenlängenabstimmbare Lichtquelle", DE 10200904220 (2011)
- 2 R. A. Huber, T. Klein, W. Wieser, B. R. Biedermann, C. M. Eigenwillig, D. Müllner, M. Eder, "Dynamischer Dreikomponenten-Filter", DE 102011109971 (2012).



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle steht mein Dank an Robert Huber, der mich jederzeit vorbildlich betreut hat. Dabei hat er mich auf seine ganz persönliche Art für die Forschung (und zwar nicht zuletzt auch die eigene!) begeistert.

Unseren Lehrstuhlinhaber Prof. Zinth danke ich für die immer freundliche Zusammenarbeit und die gute Atmosphäre am Lehrstuhl, und auch für seine volle und unkomplizierte Unterstützung bei allen Projekten.

Gesa Palte, Benjamin Biedermann, Christoph Eigenwillig und Wolfgang Wieser waren bereits vor mir in der Gruppe. Sie hatten mich schon während meiner Diplomarbeit mit Faseroptik, FDML und OCT vertraut gemacht, ohne dabei den Spaß an der Arbeit und die gute Atmosphäre in der Gruppe zu vergessen. Dafür vielen Dank. Wolfgang Wieser hat dabei sicherlich wie kaum ein anderer auf vielfältige Weise zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen, sei es auf dem Gebiet der Elektronik, der Software oder auch einfach als mittlerweile beinahe standardisiertes OCT Testobjekt. Christoph Eigenwillig wird für mich immer ein Vorbild an Geduld und Hilfsbereitschaft sein. Benjamin Biedermann erweiterte nicht nur meinen musikalischen Horizont, sondern sorgte auch mit seiner direkten Art und dem ehrlichen Humor für die richtige Stimmung in der Gruppe. Für die gute Stimmung und Unterstützung in allen Belangen möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden Tom Pfeiffer, Sebastian „Nino“ Karpf, Matthias Eibl und Jan Philip Kolb bedanken.

Unsere Bachelor- und Masterstudenten haben teilweise wirklich außergewöhnliche Arbeit geleistet. Besonders bedanken möchte ich mich hier bei Raphael André, mit dem ich JA-OCT aufgebaut habe, und bei Kathrin Mohler, die nach langer Durststrecke den erlösenden Vorzeichenfehler gefunden hat.

Ohne unsere Werkstudenten wäre so manches Projekt nicht so schnell erfolgreich gewesen. Besonderen Dank deshalb an Rainer Szalata, Markus Petermann, Corinna Kufner, Tobias Gutmann und Korbinian Schreiber für Hilfe mit Messungen, Mechanik und Elektronik.

Unseren Partnern im EU Projekt FUN-OCT danke ich für viele lehrreiche Diskussionen und die erfolgreiche Zusammenarbeit. Besonders erwähnen möchte ich dabei Sebastian Marschall und Peter Andersen, die den TA-FDML Laser gebaut hatten, der zunächst bei uns und dann in Wien bei Teresa Torzicky und Christoph Hitzenberger erfolgreich eingesetzt wurde. Die Zusammenarbeit mit Cedric Blatter und Rainer Leitgeb bei der OCT-Mikroangiographie hat trotz der räumlichen Trennung perfekt geklappt und schöne Ergebnisse geliefert. Mit Boris Hermann, Boris Považay und Wolfgang Drexler haben wir eine weitere interessante Forschungsrichtung angestoßen.

---

In den Gruppen von Christoph Hitzenberger, Rainer Leitgeb und Maciej Wojtkowski habe ich erstmals erfolgreiche SD-OCT-Untersuchungen am Auge live gesehen, und dabei viel für mein eigenes System gelernt. Neben den Gruppenleitern möchte ich mich dabei vor allem auch bei Tilman Schmoll, Bernhard Baumann und Maciej Szkulmowski bedanken.

Den Mitarbeitern der mechanischen und optischen Werkstatt des Lehrstuhls Rudi, Alfons, Christian und Harald danke ich für gute und bürokratiefreie Zusammenarbeit, welche oft viel Zeit gespart hat.

Beim Verein der Freunde und Förderer der Augenklinik bedanke ich mich für großzügige Finanzierung des klinischen MHz-OCT Systems. Die klinische Studie wäre dabei natürlich ohne den Einsatz des Leiters der Augenklinik, Anselm Kampik, nicht realisierbar gewesen. Den vielen Mitarbeitern und Ärzten an der Augenklinik möchte ich für die gute Kooperation danken.

Aljoscha Neubauer und Lukas Reznicek danke ich für das Interesse an MHz-OCT zu einem Zeitpunkt, an dem dessen Potential noch nicht vollständig erkennbar war. Aljoscha Neubauer gebührt auch ganz besonderer Dank für die vielen fruchtbaren Diskussionen und seine unermüdliche Arbeit am Antrag auf klinische Prüfung, den wir ja dann letztendlich erfolgreich genehmigt bekommen haben.

Schließlich möchte ich meiner Familie und meiner Freundin für die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen danken, auf die ich mich immer verlassen kann.



# Lebenslauf

## Thomas Klein

Geburtsdatum: 11.09.1982

Geburtsort: München

1993 – 2002 Werner-Heisenberg-Gymnasium, Garching bei München

2002 Allgemeine Hochschulreife

2002 – 2003 Wehrdienst, Fallschirmjängereinheiten, Saarlouis und Altenstadt

2003 – 2004 Studium der Chemie, Technische Universität München

2004 – 2005 Grundstudium & Vordiplom Physik, Universität Karlsruhe (TH)

2005 – 2009 Hauptstudium Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München

2006 – 2007 Auslandsjahr, University of Southampton, UK

2008 – 2009 Diplomarbeit zum Thema:  
“Fourier Domain Mode Locked Lasers for Optical Coherence Tomography“

2009 Diplom Physik

2009 – 2013 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Ludwig-Maximilians-Universität München